

# BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-516926

(P2003-516926A)

(43) 公表日 平成15年5月20日 (2003.5.20)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームド* (参考)
A 6 1 K 9/50		A 6 1 K 9/50	4 C 0 7 6
9/12		9/12	
47/34		47/34	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 81 頁)

(21) 出願番号 特願2000-582017 (P2000-582017)  
 (86) (22) 出願日 平成11年11月18日 (1999.11.18)  
 (85) 翻訳文提出日 平成13年5月18日 (2001.5.18)  
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 9 / 2 7 4 0 1  
 (87) 国際公開番号 W O 0 0 / 0 2 8 9 6 9  
 (87) 国際公開日 平成12年5月25日 (2000.5.25)  
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 1 0 8 , 8 4 7  
 (32) 優先日 平成10年11月18日 (1998.11.18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)  
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 1 1 0 , 2 9 1  
 (32) 優先日 平成10年11月30日 (1998.11.30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ユニバーシティ オブ フロリダ  
 アメリカ合衆国、フロリダ、 ゲインズビル、  
 ポスト オフィス ボックス 115500  
 (72) 発明者 タルトン、ジェームズ ディ、  
 アメリカ合衆国 32605 フロリダ州 ゲ  
 イنز ビル トゥエンティーファースト  
 テラス エヌ、ダブリュ、4101  
 (72) 発明者 ホックハウス、ギンター  
 アメリカ合衆国 32608 フロリダ州 ゲ  
 イنز ビル セブンティーエイス スト  
 リート エス、ダブリュ、7109  
 (74) 代理人 弁理士 恩田 博宣 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コーティングされた薬物粒子及びその薬学的製剤を調製するための方法

## (57) 【要約】

均一な粒径及び厚さにコーティングされた薬物粒子を調製するためにパルスレーザアブレーションを使用する方法が開示される。コーティングされた薬物粒子は数ナノメートル〜数ミリメートルの範囲の粒径を有し、約1〜50 nmの平均粒径を有する有機高分子粒子にてコーティングされる。例示的实施形態においては、制御された送達及び高い生体利用可能性のための優れた薬学的性質を与える、制御された厚さ及び制御されたコーティング均一性を与える生分解性または生体適合性の重合体コーティングを有するコーティングされた薬物粒子または薬物送達用粒子が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬剤であって、各粒子が直径約 $500\mu\text{m}$ よりも小さい平均粒径を有する複数のコーティングされた薬物粒子からなり、該粒子の表面は重合体コーティング粒子の第1の層を少なくとも有し、前記コーティング粒子は、PLA、PGA、及びPLGAからなる群から選択され、前記重合体コーティング粒子は、パルスレーザアブレーション法を含むプロセスによってホスト薬物粒子の表面に付着させられ、前記コーティング層の平均の厚さは約 $1\sim$ 約 $500\text{nm}$ のオーダーである薬剤。

【請求項2】 前記薬物粒子は直径約 $400\mu\text{m}$ よりも小さい平均粒径を有する請求項1に記載の薬剤。

【請求項3】 前記薬物粒子は直径約 $300\mu\text{m}$ よりも小さい平均粒径を有する請求項1または2に記載の薬剤。

【請求項4】 前記薬物粒子は直径約 $200\mu\text{m}$ よりも小さい平均粒径を有する請求項1乃至3のいずれかに記載の薬剤。

【請求項5】 前記薬物粒子は直径約 $100\mu\text{m}$ よりも小さい平均粒径を有する請求項1乃至4のいずれかに記載の薬剤。

【請求項6】 前記薬物粒子は直径約 $50\mu\text{m}$ よりも小さい平均粒径を有する請求項1乃至5のいずれかに記載の薬剤。

【請求項7】 前記薬物粒子は直径約 $10\mu\text{m}$ よりも小さい平均粒径を有する請求項1乃至6のいずれかに記載の薬剤。

【請求項8】 前記薬物粒子は直径約 $5\mu\text{m}$ よりも小さい平均粒径を有する請求項1乃至7のいずれかに記載の薬剤。

【請求項9】 前記薬物粒子は直径約 $1\mu\text{m}$ よりも小さい平均粒径を有する請求項1乃至8のいずれかに記載の薬剤。

【請求項10】 前記薬物粒子は直径約 $0.1\mu\text{m}$ よりも小さい平均粒径を有する請求項1乃至9のいずれかに記載の薬剤。

【請求項11】 前記コーティング層の平均の厚さは約 $1\sim$ 約 $400\text{nm}$ のオーダーである請求項1乃至10のいずれかに記載の薬剤。

【請求項12】 前記コーティング層の平均の厚さは約 $2\sim$ 約 $300\text{nm}$ のオ

オーダーである請求項1乃至11のいずれかに記載の薬剤。

【請求項13】前記コーティング層の平均の厚さは約3～約200nmのオーダーである請求項1乃至12のいずれかに記載の薬剤。

【請求項14】前記コーティング層の平均の厚さは約4～約100nmのオーダーである請求項1乃至13のいずれかに記載の薬剤。

【請求項15】前記コーティング層の平均の厚さは約5～約50nmのオーダーである請求項1乃至14のいずれかに記載の薬剤。

【請求項16】前記コーティング層の平均の厚さは約50～約500nmのオーダーである請求項1乃至15のいずれかに記載の薬剤。

【請求項17】前記コーティング層の平均の厚さは約100～約500nmのオーダーである請求項1乃至16のいずれかに記載の薬剤。

【請求項18】前記コーティング層の平均の厚さは約150～約500nmのオーダーである請求項1乃至17のいずれかに記載の薬剤。

【請求項19】前記コーティング層の平均の厚さは約200～約500nmのオーダーである請求項1乃至18のいずれかに記載の薬剤。

【請求項20】前記コーティング層の平均の厚さは約300～約500nmのオーダーである請求項1乃至19のいずれかに記載の薬剤。

【請求項21】前記重合体コーティング粒子の平均粒径は直径約50nmよりも小さい請求項1乃至20のいずれかに記載の薬剤。

【請求項22】前記重合体コーティング粒子の平均粒径は直径約40nmよりも小さい請求項1乃至21のいずれかに記載の薬剤。

【請求項23】前記重合体コーティング粒子の平均粒径は直径約30nmよりも小さい請求項1乃至22のいずれかに記載の薬剤。

【請求項24】前記重合体コーティング粒子の平均粒径は直径約20nmよりも小さい請求項1乃至23のいずれかに記載の薬剤。

【請求項25】前記重合体コーティング粒子の平均粒径は直径約10nmよりも小さい請求項1乃至24のいずれかに記載の薬剤。

【請求項26】前記重合体コーティング粒子の平均粒径は直径約5nmよりも小さい請求項1乃至25のいずれかに記載の薬剤。

【請求項27】前記重合体コーティング粒子は前記薬物粒子の表面にコーティングされて連続層を形成する請求項1乃至26のいずれかに記載の薬剤。

【請求項28】前記重合体コーティング粒子は前記薬物粒子の表面にコーティングされて不連続層を形成する請求項1乃至27のいずれかに記載の薬剤。

【請求項29】前記コーティングはPLGA、PLA、またはPGAの粒子からなる請求項1乃至28のいずれかに記載の薬剤。

【請求項30】前記コーティングされた薬物粒子は抗アレルギー薬、抗生物質、抗炎症薬、または気管支拡張薬を含む請求項1乃至29のいずれかに記載の薬剤。

【請求項31】前記薬物粒子は、ブデソニド、トリアムシノロンアセトニド、及びリファンピシンからなる群から選択される請求項1乃至30のいずれかに記載の薬剤。

【請求項32】請求項1乃至31のいずれかに記載の薬剤を含む薬学的製剤。

【請求項33】製剤の全重量に対し重量にして0.01%~10%の前記薬剤を含有する請求項32に記載の製剤。

【請求項34】製剤の全重量に対し重量にして0.1%~1%の前記薬剤を含有する請求項32または33に記載の製剤。

【請求項35】重量にして約20%~約50%以上の前記薬剤の呼吸可能な画分を含む請求項32乃至34のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項36】第2の薬剤を更に含む請求項32乃至34のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項37】前記第2の薬剤は粒状薬剤である請求項36に記載の製剤。

【請求項38】前記第2の薬剤は請求項1乃至31のいずれか1項に記載の薬剤である請求項36に記載の製剤。

【請求項39】第1の気管支拡張薬剤と、抗炎症剤、気管支拡張剤、抗生剤、及び抗アレルギー剤からなる群から選択される第2の薬剤とを含む請求項32乃至38のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項40】前記製剤のエアロゾル投与に適当な賦形剤を更に含む請求項

32乃至39のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項41】推進剤を更に含む請求項40に記載の製剤。

【請求項42】前記推進剤は、フルオロカーボンと水素を含むクロロフルオロカーボンとからなる群から選択される請求項41に記載の製剤。

【請求項43】請求項1乃至31のいずれか1項に記載の薬剤と、請求項32乃至42のいずれか1項に記載の製剤と、前記薬剤の投与のための使用説明書とからなる治療用キット。

【請求項44】エアロゾル送達装置または前記薬剤の肺投与に適当な医療器具を更に含む請求項43に記載の治療用キット。

【請求項45】請求項1乃至31のいずれか1項の薬剤、または請求項32乃至42のいずれか1項に記載の薬学的製剤の有効量の吸引による投与を含む、ヒト患者の呼吸器疾患を治療するための方法。

【請求項46】請求項1乃至31のいずれか1項に記載の抗生薬剤、または請求項32乃至42のいずれか1項に記載の薬学的製剤の有効量の吸引による投与を含む、ヒト患者の肺感染症を治療するための方法。

【請求項47】複数の重合体粒子を含む層にて粒状薬剤の表面をコーティングすることを含み、前記重合体粒子は、PLA、PGA、及びPLGAからなる群から選択される、粒状薬剤の生体利用可能性を高めるための方法。

【請求項48】前記重合体粒子にて前記薬剤の表面をコーティングするうえで充分である適当なパルス蒸着条件下に前記薬剤を曝すことによって前記層は前記薬剤にコーティングされる請求項47に記載の方法。

【請求項49】レーザアブレーション法によって前記層は前記薬剤にコーティングされる請求項48に記載の方法。

【請求項50】前記層は複数の前記重合体粒子の連続的なコーティングからなる請求項48に記載の方法。

【請求項51】前記層は複数の前記重合体粒子の不連続的なコーティングからなる請求項48に記載の方法。

【請求項52】コーティングされた薬物粒子を調製するための方法であって、真空下におけるパルスレーザアブレーションを含むプロセスによって複数の重

合体コーティング粒子からなる少なくとも第1の層を宿主薬物粒子の表面に付着させることを含み、前記コーティング粒子は、PLA、PGA、及びPLGAからなる群から選択され、前記層の平均の厚さは約1～約500nmのオーダーである方法。

【請求項53】前記パルスレーザーアブレーション法は約240～約280nmの波長を有するレーザーを用いる請求項52に記載の方法。

【請求項55】前記パルスレーザーアブレーション法は約248nmの波長を有するレーザーを用いる請求項52または53に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****1. 0 発明の背景**

本発明は、1998年11月18日に出願した米国仮特許出願第60/108,847号、および1998年11月30日に出願した米国仮特許出願第60/110,291号の子の出願である。前記各出願の内容全てが本明細書中に参考として詳細に援用される。

**【0002】****1. 1 発明の分野**

一般に、本発明は、表面特性、薬物拡散速度および薬物放出速度を制御するために、生分解性材料または生体適合性材料（例えば、重合体）でコーティングされた薬物粒子または薬物送達粒子に関する。さらに詳細に述べると、本発明は、パルスレーザーアブレーションなどの蒸着プロセスの非水性非溶媒性技術により施される、有機重合体コーティング材料の超微小層でコーティングされた薬学的組成物を調製する方法を提供する。開示された方法の多くの利点の中には、選択した粒状薬物の表面上へのコーティング（コーティングの厚さと均一性の両方）の制御がある。

**【0003】****1. 2 関連技術の説明**

現在、粒状材料上に重合体コーティングを生成するには、水性／溶媒（ウェット／ゾル）技術が用いられている（Zeng, 1995）。いくつかの薬物の肺薬物送達について現在研究されているマイクロスフェアを作成するためには、ポリ酪酸（PLA）、ポリグリコール酸（PGA）、およびそれらの共重合体であるポリ（乳酸-*co*-グリコール酸）（PLGA）が用いられているが、一般的な溶媒蒸発技術を用いると封入効率が低く（1～10%）、処理が複雑である（Talton, 1999）。残念なことに、これらのコーティングを肺薬物送達粒子上に施す現在の方法を用いて、マイクロサイズ範囲の粒子はまだ効率的に得られていない。

**【0004】**

限局送達または全身送達いずれかで様々な薬物を肺に送達するために、乾燥粉末吸入器 (DPI) が用いられている (Zeng, 1995)。現在の薬物送達システムは肺薬物投与には比較的効率がよいが、肺に沈着する特徴と吸入後の薬物の放出速度キネティクスに関する潜在的な問題により制限されている (Hochhaus, 1997)。

#### 【0005】

製薬分野で周知のナノカプセルおよびマイクロスフェア製剤は、一般に、吸入により薬物を肺表面に送達することに効率が悪く、粒径およびコーティング厚の制御には問題があった。リポソーム製剤を用いて薬物粒子をコーティングしても、同様の欠点が生じていた。

#### 【0006】

##### 1. 3 従来技術の難点

前記のように、先行技術の方法には、エアロゾルおよび吸入治療用に最適な、コーティングされた薬物粒子の調製において多くの点で難点がある。パルスレーザー蒸着を用いて平らな表面上に重合体ナノ粒子コーティングを蒸着させた、限られた報告しかなく (Hansen, 1998; Blanchet, 1993; Li, 1998; Suzuki, 1998)、粒子上へのコーティングは誰も報告していない。同様に、先行技術の蒸着法により、動物肺表面への薬物のエアロゾル送達にコーティングが役立つのに十分な薬学的活性を有する超微小コーティングされた薬物の性質を再現可能に生じることができなかった。先行技術の方法の最も厳しい制限として、低い封入効率、長い処理時間、および溶媒蒸発に由来する多孔性が挙げられる (Talton, 1999)。

#### 【0007】

従って、必要とされるのは、これらの制限をこうむらず、かつ優れた薬物送達性および有効性を有する薬学的製剤の調製に有用な、超微小コーティングされた薬物粒子を調製するための改良方法である。特に欠けているものは、エアロゾル送達または他の肺送達に有用なサイズおよび機能性のコーティングされた薬物粒子を含む薬剤の調製方法である。

#### 【0008】



## 2. 0 発明の概要

本発明は、薬学的性質を改良し、かつバイオアベイラビリティを高めるための、コーティングされた粒子、特に、コーティングされた薬物粒子の調製に使用する新規のコーティング法を提供することにより、先行技術の前記および他の固有の欠点を克服する。一般に、本明細書中に開示される方法は、コーティングされる粒子が宿主粒子表面にだいたい均一に接着して、コーティングされた粒子の特定の用途に応じて連続コーティングまたは不連続コーティングを形成するように、宿主粒子またはコア粒子を別々のコーティング粒子の1または複数の層でコーティングする手段を提供する。

### 【0009】

#### 2. 1 コーティングされた薬物粒子を調製する方法

本発明の方法は、ターゲット粒子表面上への重合体コーティングの物理蒸着（PVD）を必要とする。PVDを達成するための手段は当該分野で周知であり、このような手段として、コーティング粒子フラックスを生じさせ、次いで、コーティング粒子と宿主粒子とを接触させ、宿主粒子上にコーティングを形成する、ターゲット材料の熱蒸発、スパッタリング、およびレーザーアブレーションなどの方法が挙げられる。所定のコーティングプロセスの特定の目的を達成するために、蒸気の量または蒸着の長さによって、コーティング粒子の数と宿主粒子上に生じたコーティング層の厚さを変えることができる。

### 【0010】

薬物粒子のコーティングに関して、本発明者らは、結果として生じるコーティングされた薬物に改良した薬学的性質を付与する原子サイズからナノメートルサイズの粒状コーティングを備えた超微小薬物の調製に、PLDまたはパルスレーザーアブレーションを用いることを開発した。本発明のコーティング法は、薬物本来の活性を分解、破壊、または変更する条件に薬物粒子自体がさらされないの特に望ましい。PLDの使用はまたコーティング材料自体の熱分解または熱変性を最小限にし、薬物粒子上へのコーティング材料の蒸着を可能にし、薬物粒子は蒸着プロセス中に室温で維持することができる。レーザーアブレーションは、有機重合体コーティングを有機または無機の薬物粒子に蒸着させるのに適切でな

いことが多い先行技術の熱蒸着法およびスパッタリング法よりかなり改良されている。

#### 【0011】

蒸着プロセスの物理的パラメータ（蒸気圧およびコーティング暴露時間を含む）を調節することにより、当業者は今や初めて、超微小粒状コーティングを含む様々な粒状薬物を調製することができる。特に、本方法を用いると、粒状コーティングの程度と、薬物粒子表面上での結果として生じるコーティング層の厚さの両方が制御される。比較的厚いコーティング層と比較的薄いコーティング層の両方を、レーザーアブレーションプロセスの程度と、ターゲット粒子のコーティング蒸気への暴露とを制御することにより生成することができる。

#### 【0012】

同様に、コーティングを薬物粒子表面上へ最適に蒸着させるために、流動化手段または攪拌手段を使用して、コーティングプロセス中にホスト粒子を攪拌し、結果として生じるコーティングされた粒子の凝集を妨げることができ、かつホスト粒子上でのコーティング厚の程度を制御することもできる。このような流動化手段は物理的攪拌でもよく、あるいは、蒸着プロセス中に、ターゲット粒子を空気または気体あるいは他の流体の流れにさらして粒子を攪拌することでもよい。本発明の方法は、蒸着ステップ後に依然として凝集していない個々のホスト粒子を生成する改良手段を提供する。

#### 【0013】

コーティングプロセスに用いられる材料は、エネルギー源によりアブレートされた場合、極めて小さな別個の粒子（一般に、平均直径が約1～100ナノメートルほどのサイズのコーティング粒子が好ましい）の蒸気を生じる材料が好ましい。コーティングされた薬物粒子の調製に用いられる蒸着材料は無機材料または有機材料からなってもよいが、好ましい実施態様では、本発明者らは、レーザーアブレーション用に有機重合体を選択し、薬学的化合物の表面上に蒸着させることが特に有益であることを発見した。PLA、PGA、PLGAなどの有機化合物、関連重合体、およびその官能化誘導体がコーティング材料として特に好ましい。

## 【0014】

本発明者らは、本明細書中に開示したレーザーアブレーション装置および方法を用いて、これらの重合体を好ましい粒径および層厚で薬物粒子表面上に容易に蒸着させることができることを明らかにした。この方法を用いて、直径が約0.1 nm～約500 nmほどのコア粒子上に、1または複数のナノメートルサイズのコーティング層（それぞれ厚さが約1 nm～約1000 nmほど）を蒸着させることができる。結果として生じるコーティングされた薬物粒子の平均サイズは、直径が約0.1～約500  $\mu$ mほどであることが証明されている。

## 【0015】

本発明の薬物粒子をコーティングするためのPLDプロセスを、本明細書中の文章と添付の図面で説明する。例えば、図1Aおよび図1Bは、宿主粒子上へのコーティングの例示的なPLD用実験配置の模式図を示す。この配置には、真空チャンバ内に閉じ込められたターゲットとその粒状基質が含まれる。一般的な技術を用いて、チャンバ内の気圧を、システム内に存在する特定の気体とその分圧について制御できるように、密閉チャンバが設けられる。レーザービームは、適度な透過性を有するウィンドウ（例えば、石英）を通してチャンバに入り、ターゲットと相互作用する。レーザーからの放射エネルギーは、吸収係数に基づいてターゲット材料に吸収される。レーザー光子とターゲットとの結合により、ターゲット材料表面は急速に加熱され、ブルームと呼ばれるアブレートされた化学種のフラックスの形で、表面から充填雰囲気中に広がる。隣接する原子、重合体鎖、およびクラスターとの衝突により、ナノ粒子が飛行中に形成され、次いで、コア粒子上に蒸着される（この場合、コアは、微粉化された薬物粒子である）。劣化作用を避け、宿主表面の表面上への均一なアブレーションを確実にするために、アブレーションプロセス中に重合体ターゲットを回転させてもよい。

## 【0016】

蒸着間のコーティング均一性を確実にするために、前記プロセスにおいてコーティングされる宿主粒子を機械的に流動化してもよい。蒸着中にバックグラウンドガスと圧力を制御することにより、コーティング厚、ナノ粒子サイズ、および接着を変えることができる。

## 【0017】

このコーティング法を用いて、パルスエキシマーレーザーからの急速な熱蒸発を行い、固体材料を粒子上にコーティングする（Fitz-Gerald, 1998）。この方法によれば、コーティング材料は一般に1質量%未満であり、コーティング時間は、溶媒の乾燥を必要とせず1時間未満である。

## 【0018】

このPLDのバリエーションでは、紫外光の高エネルギーパルスを使用して、固体コーティング材料を粒子上に蒸着させる。以前では、粒子特徴（形状、サイズ、表面化学、吸光度など）の制御に著しく重きがおかれていたが、生成物の性質を最終的に改善することができる、粒子表面の望ましい性質を設計することには関心がほとんどなかった（Fitz-Gerald, 1998）。飛び飛びの（不連続）形態または連続形態のいずれかで、原子サイズからナノメートルサイズの有機または無機の多元素粒子を、コア粒子表面上に蒸着させることにより、性質が著しく改善した材料および生成物を得ることができる。粒子表面のナノ機能化として知られる、このプロセスを用いると、先行技術のリポソーム、ナノカプセル、または微粒子製剤内に含まれる薬物粒子と比較して薬学的性質が実質的に改善した、超微小コーティングされた薬物粒子が得られる。

## 【0019】

このコーティング法によれば、コーティング材料は一般に1質量%未満であり、コーティング時間は、溶媒の乾燥を必要とせず1時間未満である。この方法には、凝集および流動性、安定性、細胞取り込みおよび相互作用ならびに薬物放出速度の制御を改善するためのコーティングに及ぶ、様々な薬学的用途がある。

## 【0020】

重要な実施態様では、制御された厚さおよび制御されたコーティング均一性を有する生分解性または生体適合性重合体コーティングでコーティングされた薬物粒子または薬物送達粒子が、本明細書中に記載のパルスレーザー蒸着（PLD）装置と方法を用いて生成される。薬物粒子のコーティング厚は、ナノメートル厚まで制御することができ、封入は部分的でも完全でもよい。

## 【0021】

ホスト粒子（例えば、サイズが直径数ナノメートルから数ミリメートルの範囲でもよい）に、原子スケールから数ナノメートルサイズの別個の個々のコーティング粒子からなる比較的均一に分散された不連続コーティングまたは連続コーティングが設けられる。コーティング粒子は、PVDプロセス、好ましくはレーザーアブレーションにより作成される。この場合、だいたい垂直なアブレーションフラックス中に個々の粒子をターゲットから放出するのに十分な条件下で、パルスレーザービームは、コーティング材料からなるターゲットに向けられている。PLDは、アブレートされた化学種の化学量論が維持される多元素蒸着に特に適する。非有機コーティング材料を使用する場合に、このことは特に重要である。コーティング粒子のサイズは、アブレーション中にこのシステムで用いるガス圧力を制御することにより、原子化学種からナノメートル化学種に変えることができる。チャンバ圧力もまた、凝集域を制御するために経時的に動的に変えることができる。レーザーアブレーション中に、全ホスト粒子間の連続的な相対運動があるように、ホスト粒子を攪拌または流動化してもよい。コーティングの程度は、レーザーパラメーター、エネルギー密度およびパルス数、処理チャンバ内のガス圧力、ならびに処理時間を変えることにより制御される。

#### 【0022】

好ましい実施態様では、本明細書中に記載のように均一コーティングを有するコーティングされた薬物粒子および薬剤を調製する方法が提供される。このようなコーティングは、このコーティングが分解するか、または薬物が非分解性コーティング用のコーティングを通して拡散するまで薬物拡散および溶解を遅延することができる。均一コーティングを用いて、劣悪な環境から薬物粒子を保護することもできる。部分コーティングにより、表面積率（surface area factor）によって放出速度が制御される。コーティングは、圧力により薬物粒子それ自体が粉碎される前に分離する弱い境界面を形成することにより、処理ステップ（例えば、固められた錠剤の粉碎）中に薬物粒径を保護することもできる。

#### 【0023】

コーティングは、薬物送達機構の効率の決定に重要であり得る空気動力学およ

び流動特徴を改善することもできる。

## 2. 2 粒子をコーティングするための装置

薄くコーティングされたホスト粒子を生成するための装置は、一般に、エネルギー源（例えば、レーザー）をターゲット材料に伝えることを可能にする真空チャンバを備える。ターゲットに吸収されたエネルギーは、制御された方向で、比較的高密度のフラックス中に材料をアブレートする。このアブレートされた材料はナノメートルまたはそれより小さいスケールである。高密度フラックスの領域内に配置された粒子は、ターゲット材料によりコーティングされる。この粒子を流動化することにより、だいたい均一なコーティングが生じる。粒子を流動化する1つの実施態様は、粒子容器に隣接する、軸からはずれたおもりを回転させることを含む。この装置の別の実施態様は、バッチ処理ではなく、供給ホッパーを用いて粒子を保持チャンバに送ることによる連続処理である。この保持チャンバを用いると、粒子を、コーティング領域を通して除去コンジットに移動させることができる。

### 【0024】

好ましい実施態様では、コーティングされた粒子の製造にレーザーアブレーションとして知られるPVD技術が用いられる。基質に接着するターゲット材料の遊離粒子を生成するためのターゲット材料のレーザーアブレーションは、周知の技術である。レーザーアブレーションは、最適条件下での、ターゲットからの化学種の剥離が化学量論的に行われるので好ましい。所望であれば、他のPVD技術（例えば、熱蒸発またはスパッタリング）も用いて、ホスト表面上への蒸着のためにアブレートされた化学種のフラックスを生成することができる。

### 【0025】

本発明の実施に用いられる一般的なレーザーは、動作波長248ナノメートルのLambda Physikモデル305iパルスエキシマーガスレーザーである。他の多くの適切なレーザーを代用することができる。このレーザービームにより、ターゲット表面に対してだいたい垂直の粒子フラックスが生じる。

### 【0026】

レーザー波長は、アブレートしようとする材料の性質に基づいて選択される。

アブレーションプロセスにより効率的に材料を剥離するには、高い吸収係数と低い反射率が必要である。吸収係数は、材料のタイプおよびレーザー波長、場合によってはレーザービームの強度によって決まる。一般に、表面温度が上昇するにつれて、材料の吸収効率は増加する。従って、レーザー波長の選択は、アブレートされる材料のタイプによって決まる。

#### 【0027】

さらに、スペクトルの青色領域および紫外領域の波長では、吸収効率は増加し、反射率は増加することが当業者に周知である。従って、任意の波長を使用することができるが、350 nm未満の波長を使用すると、材料はより効率的に剥離される。

#### 【0028】

レーザーシステムおよびPLDチャンバが分離しているので、このプロセスの、実験パラメーターを変える許容範囲は広い。レーザーを適切に選択した場合、このプロセスを用いて、多くの異なる材料を粒子上にコーティングすることができる。コーティング組成は、入射エネルギーフルエンス ( $\text{J}/\text{cm}^2$ )、レーザー繰り返し周波数、充填ガス圧力、ターゲットから基質の距離、およびターゲットの光吸収係数などのレーザー処理パラメーターに強く依存する。

#### 【0029】

ほとんどの場合、チャンバはレーザーから離れている。しかしながら、248 ~ 1056 nmで動作する固体レーザーのようなコンパクトレーザーを用いる場合、レーザーは、チャンバ内に固定することができる。コーティング蒸着に必要なとされる特定の条件として、(i) レーザーフルエンスの制御；(ii) レーザースポットサイズの制御；(iii) ガスの制御；(iv) 閃光数 (pulsation rate) の制御；ならびに (v) パルス数および光の波長が挙げられる。これらの各パラメーター（これは異なる材料について異なる）を制御することにより、薬物粒子上のコーティングの微細構造、位相、構造、厚さ、および接着を変えることができる。

#### 【0030】

### 2. 3 コーティングされた薬物粒子の組成物

本明細書中に記載のコーティング技術とそれに由来する薬学的組成物は、肺に送達される様々な薬物（例えば、抗喘息薬、生物学的に活性なペプチドおよびタンパク質、遺伝子治療に関連する薬物、さらに経口投与および非経口投与される薬物粒子）に適用することができる。

#### 【0031】

1つの実施態様では、経口薬物を、本発明の薄膜コーティングにより処方する。このようなコーティングから利益を得る例示的な製薬として、徐放性製剤またはターゲティング送達製剤、テイストマスキング、あるいは錠剤化またはカプセル充填前の粒子表面改良に用いられる薬物が挙げられる。

#### 【0032】

別の実施態様では、肺薬を、本発明の薄膜コーティングにより処方する。使用することができる例示的な肺薬として、グルココルチコイドおよび他の限局性喘息薬、ならびに経口経路による吸収が少ない、全身送達用の薬物ならびに生理活性ペプチドおよびタンパク質（例えば、インシュリン）が挙げられる。好ましい実施態様では、グルココルチコイドブデソニドおよびトラムシノロンアセトニド（TA）、ならびに抗生物質リファンピシンが、本発明のプロセスに特に適用できることが分かっている。これらの3つの薬物はコーティングされると、吸入送達が改善する優れた特徴が証明された。本発明の方法は、高い封入効率、コーティング間の薬物粒子損傷の低減をもたらし、呼吸率（*respiratory fraction*）を低減する厚さのコーティングを生成しなかった。

#### 【0033】

使用することができる局所的薬物として、限局性の抗生物質、抗菌薬、および抗炎症薬が挙げられる。使用することができる非経口薬物として、現在使用されている、徐放または限局放出用の懸濁薬および調製物が挙げられる。

#### 【0034】

例示的な実施態様では、パルスレーザーアブレーションプロセスにより、コーティング材料を薬物粒子表面上に蒸着させることができる。この場合、薬物粒子上に蒸着される個々のコーティング粒子は平均直径約1または2 nmから、直径約40または50 nmほどまで、かつそれを含むサイズである。より好ましくは



、コーティングを備える粒子は直径が約3または4 nmから、直径約20～30 nmほどまで、かつそれを含むサイズでもよい。1つの実施態様では、コーティングを備える粒子は直径約5または6 nmほどから、直径約10～15 nmほどまで、かつそれを含むサイズでもよい。実際に、本発明者らは、本発明の方法を用いて、例えば、直径約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、または約16 nmの粒径を容易に調製でき、これらを、厚さ約5～1000 nmほどの層により薬物粒子をコーティングするために使用できると考えている。このような層は、薬物粒子の全表面にわたって厚さが必ずしも連続していなくてもよいが、このような範囲内にある平均コーティング厚を生じる。同様に、本発明者らは、本発明の方法を用いて、例えば、直径約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約31、または約32 nmの粒径も容易に調製でき、このようなコーティング粒子を、厚さ約5～約1000 nmほどの層により薬物粒子をコーティングするために使用できると考えている。このような層は、薬物粒子の全表面にわたって厚さが必ずしも連続していなくてもよいが、このような範囲内にある平均コーティング厚を生じる。同様に、コーティングプロセスの特定のパラメーターを変えることにより、わずかに大きな平均直径粒径の粒子からなるコーティングを生成することが望ましいこともある。従って、本発明者らはまた、本発明の方法を用いて、例えば、約33、約34、約35、約36、約37、約38、約39、約40、約41、約42、約43、約44、約45、約46、約47、約48、約49、約50、約51、またはさらに約52 nmほどの粒径も、製薬分野で使用するための特定の薬物粒子をコーティングすることに有用でもあり得ると考えている。前記のように、このような層は、薬物粒子の全表面にわたって厚さが必ずしも連続している必要はないが、実際に、ある実施態様では、特定の薬学的に望ましい性質を有するコーティングされた粒子を得るために、薬物粒子表面上にコーティング粒子の実質的に不連続な蒸着をもたらすことが望ましいこともある。場合によっては、薬物粒子表面にわたって厚さがほとんど全く不連続なコーティングを生成することが非常に望ましいこともある。同様に、ある用途では、薬物粒子を2つ以上

のコーティング材料の混合物でコーティングすることが望ましいこともある。複数のコーティング材料の各メンバーを同時にアプレートし、薬物粒子表面に塗布できるように、このようなコーティング混合物を調製することができる。または、さらに都合よく、2つ以上のコーティング材料を、コーティングしようとする薬物粒子表面上に交互に塗布するか、または連続して塗布することが望ましいこともある。本発明の方法によりコーティング材料の複数の層を調製できることは、時間制御製剤または徐放製剤を調製する場合に特に望ましい。コーティング材料のこのような組み合わせにより、結果として生じるコーティングされた薬物粒子に特定の薬学的に望ましい性質をもたらすことができる。

#### 【0035】

ホスト粒子サイズを選択、1または複数のコーティング材料の選択、コーティング材料粒子のサイズ、ならびに1または複数のコーティング層の全厚および連続／不連続状態は、当然、特定の用途ごとに異なり、当業者は、このようなパラメーターを調節して、特定の望ましい物理的性質または薬学的性質を有するコーティングされた薬物粒子を調製することができる。これらのパラメーターの選択は、コーティングしようとする特定の化合物、および／またはホスト粒子に塗布しようとする特定のコーティングによって決まることが多い。同様に、ホスト粒子の調製は、レーザーアブレーションプロセス中に塗布しようとする特定のコーティング厚に応じて変えることができる。場合によっては、1または複数のコーティング材料をホスト薬物粒子表面上へ蒸着させる前または後に、特定のホスト粒子を乾燥するか、粉碎するか、微粉状にするか、または変形して、ある均一粒径または粘稠性にする必要があることもある。どの実施態様でも、コーティングされた薬物粒子またはコーティングされていない薬物粒子の磨砕は、製薬分野の当業者に周知の方法を用いて容易に達成することができる。例えば、機械的せん断または磨砕を用いて、粒子を特定の平均粒径に変えることができる。同様に、ふるい分けなどの方法を用いて、所定の試料中の粒径均一性を改善することができる。

#### 【0036】

望ましければ、磨砕またはふるい分けが必要とされないこともある。実際には

、天然の状態または市販の状態で、コーティングしようとする薬物を本明細書中に記載のレーザーアブレーションプロセスに供してもよい。さらに、場合によっては、結果として生じるコーティングされた材料が所望の特徴の全てまたは大部分を保持している限り、特定のコーティング粒径またはコーティング厚を確実なものにする必要がないことさえあり、または薬物粒子表面上へのコーティング材料の実質的に連続な層を調製する必要がないことさえある。

#### 【0037】

前記のように、薬物粒子表面上へ蒸着させようとする1または複数のコーティング材料の1または複数の層は、約5 nm～約1000ナノメートルほどの平均厚であり得る。ある実施態様では、コーティング粒子は薬物粒子表面上に1または複数の層を形成し、各層は、厚さが約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30 nmほどである。他の実施態様では、わずかに厚いコーティング層が望ましく、そのような場合、平均の厚さが約31、約32、約33、約34、約35、約36、約37、約38、約39、約40、約41、約42、約43、約44、約45、約46、約47、約48、約49、約50、約51、約52、約53、約54、約55、約56、約57、約58、約59、約60 nmほどの層が、製薬分野で使用するための特定の薬物粒子をコーティングすることに有用であり得る。同様に、わずかに厚いコーティング層が必要とされる場合、平均の厚さが約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約225、約250、約275、約300、約400、約450、約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950、約1000、あるいはさらに約1025または1050 nmほどの層が、ある薬学的に望ましい性質を有するコーティングされた薬物粒子を得るのに使用する特定の薬物粒子をコーティングすることに有用なこともある。

#### 【0038】

本明細書中に記載のように、コーティングしようとするホスト薬物粒子のサイ

ズは、約0.1 nm～約500ナノメートルほどの平均直径であり得る。ある実施態様では、ホスト薬物粒子の平均サイズは、一般に、平均粒子直径約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、または約20 nmほどである。いくつかの薬物については、平均粒子直径はわずかに大きくてもよい。従って、前記方法を用いて、これらの粒子を同様にコーティングすることもできる。このような場合、薬物粒子の平均粒径は、直径約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約220、約240、約260、約280、約300、約350、約400、約450、またはさらに約500 nmほどであってもよい。全ての場合において、本発明者らは、開示した方法を用いて、説明した各サイズの間サイズ全てを調製することができると考えており、このような中間サイズが本発明の範囲内にあるとみなしている。

#### 【0039】

本発明のコーティングされた薬物粒子のサイズは平均直径約0.1  $\mu$ mから、平均粒径直径が約1000  $\mu$ mほどのコーティングされた粒子まで、かつそれを含んでもよい。本明細書中に記載のように、コーティングされた薬物粒子のサイズは、約0.2  $\mu$ m～約800  $\mu$ mほどの平均直径サイズでもよい。ある実施態様では、薬物粒子表面上へのコーティング材料のパルスレーザーアブレーションの後に得られる、最終的なコーティングされた薬物粒子の平均粒子直径サイズは、一般に、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、または約20  $\mu$ mほどである。いくつかの薬物については、コーティングされた薬物粒子の平均直径サイズはわずかに大きくてもよく、平均直径約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約

120、約140、約160、約180、約200、約220、約240、約260、約280、約300、約350、約400、約450、約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950、約1000、またはさらに約1050 $\mu$ mほどの平均サイズを有してもよい。全ての場合において、本発明者らは、開示した方法を用いて、説明した各サイズの間サイズ全てを調製することができると考えており、このような中間サイズが本発明の範囲内にあるとみなしている。

#### 【0040】

#### 2. 4 コーティングされた薬物粒子を含む薬学的製剤

本発明はまた、単独で、または特定の疾患または病状を治療するための1または複数の他の薬物と組み合わせて、細胞または動物に投与するための薬学的に受容可能な溶液に溶解した、本明細書中に開示した1または複数のコーティングされた薬物粒子組成物の製剤に関する。

#### 【0041】

本明細書中に開示したコーティングされた薬物粒子組成物はまた、他の薬剤（例えば、タンパク質またはポリペプチドあるいは様々な薬学的に活性な薬剤）と組み合わせて投与することができる。前記組成物に、本明細書中に開示したコーティングされた薬物粒子組成物の少なくとも1つが含まれる限り、これもまた含まれ得る他の成分には実質的に制限がない。但し、この追加成分は、標的細胞または宿主組織と接触した際に重大な悪影響を引き起こさない。従って、開示した組成物は、特定の場合に必要とされる様々な他の薬剤と共に送達することができる。薬学的製剤に含まれる、このような二次組成物は、宿主細胞または他の生物源から精製されていてもよく、あるいは本明細書中に記載のように化学合成されていてもよい。前記製剤は、置換または誘導体化されたRNA、DNA、またはPNA組成物を含んでいてもよい。これらはまた、修飾されたペプチドまたは核酸置換誘導体、あるいは他のコーティングされた薬物またはコーティングされていない薬物であってもよい。

#### 【0042】

薬学的に受容可能な賦形剤および担体溶液の処方、様々な治療計画（例えば

、経口、非経口、静脈内、鼻腔内、および筋肉内投与および処方) 内での、本明細書中に記載の特定の組成物の使用に適切な投与計画および治療計画の開発と同様に、当業者に周知である。

#### 【0043】

##### 2. 4. 1 経口送達

本明細書中に開示の薬学的組成物は、動物への経口投与を介して送達することができる。従って、これらの組成物は、不活性希釈剤または同化可能な食べられる担体と共に処方してもよく、殻の堅いまたは殻の軟らかいゼラチンカプセルに封入してもよく、圧縮して錠剤にしてもよく、治療食に直接混合してもよい。

#### 【0044】

コーティングされた薬物粒子を含む化合物と賦形剤を混合し、経口摂取用錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁剤、シロップ、ウエファースなどの形態で使用してもよい (Mathiowitzら, 1997; Hwangら, 1998; 米国特許第5, 641, 515号; 米国特許第5, 580, 579号; および米国特許第5, 792, 451号。これらの全体が本明細書中に参考として詳細に援用される)。錠剤、トローチ、丸剤、カプセルなどは、以下の成分を含んでもよい。結合剤 (例えば、トラガカントゴム、アラビアゴム、コーンスターチ、またはゼラチン) ; 賦形剤 (例えば、リン酸二カルシウム) ; 崩壊剤 (例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸など) ; 潤滑剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム) ; および甘味剤 (例えば、スクロース、ラクトース、またはサッカリン) 、あるいは着香料 (例えば、ペパーミント、ウインターグリーン油、またはサクランボ着香料) を添加してもよい。剤形がカプセルである場合、前記タイプの材料に加えて液体担体を含んでもよい。コーティングとして、または剤形の物理形態を改善するために、様々な他の材料が存在してもよい。例えば、錠剤、丸剤、またはカプセルを、セラック、糖、またはその両方でコーティングしてもよい。シロップまたはエリキシルには、活性化化合物、甘味剤としてスクロース、防腐剤としてメチルパラベンおよびプロピルパラベン、色素および着香料 (例えば、サクランボフレーバーまたはオレンジフレーバー) が含まれてもよい。当然、任意の剤形の調製に用いられるどの材料も、薬学的

に純粹かつ使用する量で実質的に無毒であるべきである。さらに、活性化合物が、徐放調製物および製剤に含まれてもよい。

#### 【0045】

一般に、これらの製剤は、少なくとも約0.1%またはそれ以上の活性化合物を含んでもよいが、もちろん、1または複数の活性成分の割合は変えてもよく、都合よく、製剤総重量または総体積の約1または2%～約60%または70%あるいはそれ以上でもよい。当然、調製することができる治療上有用な各組成物中の1または複数の活性化合物の量は、前記化合物の任意の所定の単位服用量で適切に投与されるような量である。溶解度、バイオアベイラビリティ、生物学的半減期、投与経路、生成物半減期、ならびに他の薬理学的な問題などの要因が、薬学的製剤を調製する分野の当業者により検討される。従って、多種多様な投与および治療計画が望まれる。

#### 【0046】

あるいは、経口投与のために、口内洗剤、歯みがき剤、口腔錠、口腔スプレー、または舌下製剤の形態で、本発明の組成物と1または複数の賦形剤を混合してもよい。例えば、必要とされる量の活性成分を適切な溶媒（例えば、ホウ酸ナトリウム（Dobell液））に溶かすことにより、口内洗剤を調製することができる。あるいは、活性成分を、口腔溶液（例えば、ホウ酸ナトリウム、グリセリン、および炭酸水素カリウムを含む溶液）に溶かしてもよく、歯みがき剤（ゲル、ペースト、粉末、およびスラリーが挙げられる）に分散させてもよく、治療有効量でペースト状歯みがき剤（水、結合剤、研磨剤、着香料、発泡剤、および湿潤剤を含んでもよい）に添加してもよく、あるいは舌下に配置するか、または口腔内で溶けることができる錠剤または溶液の形態に成形されてもよい。

#### 【0047】

##### 2.4.2 注射による送達

あるいは、米国特許第5,543,158号、米国特許第5,641,515号、および米国特許第5,499,363号に記載のように（これらの全体が本明細書中に参考として詳細に援用される）、本明細書中に開示した薬学的組成物は、非経口で、静脈内に、筋肉内に、または腹腔内でさえも投与することができる。

る。遊離塩基または薬理学的に受容可能な塩としての活性化合物の溶液を、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合した水に溶かして調製することができる。グリセロール、液状プロピレングリコール、およびその混合物、ならびに油に溶かした分散液もまた調製することができる。普通の貯蔵および使用条件下で、これらの製剤には、微生物の増殖を妨げるために防腐剤が含まれる。

#### 【0048】

注射による使用に適した薬学的形態として、滅菌注射用溶液または分散液を必要に応じて調製するための滅菌水溶液または分散液および滅菌粉末が挙げられる（米国特許第5,466,268号、その全体が本明細書中に参考として援用される）。全ての場合において、前記形態は滅菌されてなければならない、容易に注射できる程度まで液状でなければならない。前記形態は、製造および貯蔵条件下で安定でなければならない、細菌および菌類などの微生物の汚染作用から防がなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液状ポリエチレングリコールなど）、その適切な混合物、ならびに／または植物油を含む溶媒または分散媒体でもよい。例えば、レシチンなどのコーティングを使用することにより、分散液の場合では必要とされる粒径を維持することにより、および界面活性剤を使用することにより、適切な流動性を維持することができる。様々な抗菌薬および抗真菌薬（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなど）により、微生物の作用を防ぐことができる。全ての場合において、等張剤（例えば、糖または塩化ナトリウム）を含むことが好ましい。吸収を遅延する薬剤（例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）の組成物を使用することにより、注射用組成物を長期的に吸収させることができる。

#### 【0049】

水溶液に溶かす非経口投与のために、例えば、この溶液は必要に応じて適度に緩衝化されているべきであり、この液体希釈液は、十分な食塩水またはグルコースで等張にされているべきである。これらの特定の水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下、および腹腔内投与に特に適している。これに関して、本発明の開示を考慮



すれば、使用することができる滅菌水性媒体は当業者に周知である。一回分投薬量をNaCl等張液1mlに溶解し、皮下注入液1000mlに添加するか、または提案された注入部位に注射することができる（例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」第15版、1035-1038頁および1570-1580頁を参照のこと）。治療する被験者の状態に応じて、必ず、投与量がいくらか変わる。投与を担う人は、どんな事情があっても、個々の被験者に適した用量を決定する。さらに、ヒトへの投与のために、調製物は、FDA Office of Biologics standardsにより要求される無菌性、発熱性、ならびに一般安全性および純度標準を満たしているべきである。

#### 【0050】

必要に応じて、前記で列挙した他の成分のいくつかと共に、必要とされる量の活性化合物を適切な溶媒に溶かし、続いて濾過滅菌することにより、滅菌注射溶液を調製する。一般に、様々な滅菌活性成分を、基本分散媒体と前記で列挙したものから必要とされる他の成分とを含む滅菌ビヒクルに溶かすことにより、分散液を調製する。滅菌注射溶液調製用の滅菌粉末の場合、好ましい調製法は、真空乾燥および凍結乾燥技術である。これらの方法により、活性成分と任意の望ましい追加成分の粉末が、その予め濾過滅菌した溶液から得られる。

#### 【0051】

本明細書中に開示される方法によりコーティングされる薬物組成物は、そのままの形態または塩形態のいずれかで処方することができる。薬学的に受容可能な塩として、無機酸（例えば、塩酸またはリン酸）あるいは有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸など）を用いて形成される酸添加塩（タンパク質の遊離アミノ基と形成される）が挙げられる。遊離カルボキシル基を用いて形成される塩もまた、無機塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、または水酸化第2鉄）および有機塩基（例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカインなど）から得ることができる。処方の際に、溶液を、その投与処方に合うように、かつ治療に有効な量で投与する。前記製剤は、注射溶液、薬物放出カプセルなどの

様々な剤形で容易に投与される。

#### 【0052】

本明細書中で使用する「担体」として、任意かつ全ての溶媒、分散媒体、ビヒクル、コーティング、希釈剤、抗菌薬および抗真菌薬、等張剤および吸収遅延剤、緩衝液、担体溶液、懸濁液、コロイドなどが挙げられる。このような媒体および薬剤を薬学的に活性な物質に用いることは当該分野で周知である。従来の任意の媒体または薬剤が活性成分に適合しない場合を除いて、治療組成物にその媒体または薬剤を使用することが意図される。補助活性成分もまた組成物に含まれ得る。

#### 【0053】

句「薬学的に受容可能な」は、ヒトに投与した場合、アレルギーまたは同様の有害反応を生じない分子および組成物を意味する。活性成分としてタンパク質を含む水性組成物の調製は当該分野でよく理解されている。一般に、このような組成物は、注射液（液体溶液または懸濁液のいずれか）として調製される。注射前に液体に溶かす、溶液または懸濁液に適した固体形態も調製することができる。この調製物はまた乳化することができる。

#### 【0054】

##### 2. 4. 3 鼻腔送達

鼻腔内スプレー、吸入、および／または他のエアロゾル送達ビヒクルによる薬学的組成物の投与もまた意図される。鼻腔エアロゾルスプレーを介して、遺伝子、核酸、およびペプチド組成物を肺に直接送達するための方法は、例えば、米国特許第5, 756, 353号および米国特許第5, 804, 212号（これらの全体が本明細書中に参考として詳細に援用される）に記載されている。鼻腔内微粒子樹脂（Takenagaら, 1998）とリソホスファチジルグリセロール化合物（米国特許第5, 725, 871号、その全体が本明細書中に参考として詳細に援用される）を用いた薬物送達もまた製薬分野で周知である。同様に、ポリテトラフルオロエチレン支持マトリクスの形態での経粘膜薬物送達が、米国特許第5, 780, 045号（その全体が本明細書中に参考して詳細に援用される）に記載される。

## 【0055】

## 2. 4. 4 薬物送達のさらなる態様

前記の送達法に加えて、コーティングされた薬物粒子組成物を送達する代替法として、以下の技術もまた意図される。循環系に入って通過する薬物透過の速度および有効性を高める装置としてソノフォレーシス（すなわち、超音波）が使用され、米国特許第5, 656, 016号（これらの全体が本明細書中に参考として詳細に援用される）に記載されている。考えられる他の薬物送達代替法は、骨内注射（米国特許第5, 779, 708号）、マイクロチップデバイス（米国特許第5, 797, 898号）、眼科用製剤（Bourlaisら, 1998）、経皮マトリクス（米国特許第5, 770, 219号および米国特許第5, 783, 208号）、およびフィードバック制御送達（米国特許第5, 697, 899号）である（これらの全体が本明細書中に参考として詳細に援用される）。

## 【0056】

米国特許第5, 849, 265号および米国特許第5, 922, 306号（これらの全体が本明細書中に参考として詳細に援用される）に記載の方法などの方法を用いて、本発明の薬物のエアロゾル製剤を送達することができる。

## 【0057】

本発明によるエアロゾル製剤を用いた投与に特に好ましい薬剤として、喘息などの呼吸器障害の治療に用いられる抗アレルギー薬、気管支拡張薬、および抗炎症ステロイドが挙げられる。

## 【0058】

本発明によるエアロゾル製剤でコーティングおよび投与することができる薬剤として、選択した推進剤に実質的に完全に溶けない形態でもよい、吸入治療に有用な任意の薬物が挙げられる。従って、適切な薬剤は、例えば、鎮痛薬（コデイン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、フェンタニール、モルヒネなど）；アンギナ薬；抗アレルギー薬（クロモグリク酸、ケトチフェン、ネドクロミルなど）；抗感染薬（セファロスポリン、ペニシリン、リファンピシン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、マクロライド、ペンタミジン、テトラサイクリンなど）；抗ヒスタミン薬（メタピリレンなど）；抗炎症薬（フルニソリド、ブデソニド

、チプレダン、トリアムシノロンアセトニドなど)；鎮咳薬(ノスカピンなど)；気管支拡張薬(エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、フォミオテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール、レプロテロール、リルニテロール、テルブタリン、イソエタリン、ツロブテロール、オルシプレナリンなど)；利尿薬(アミロライドなど)；抗コリン作用薬(イプラトロピウム、アトロピン、オキシトロピウムなど)；ホルモン(コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロンなど)；キサンチン(アミノフィリン、コリンテオフィリネート、リジンテオフィリネート、およびテオフィリン)；ならびに治療薬タンパク質およびペプチド(例えば、インシュリンまたはグルカゴン)から選択することができる。

#### 【0059】

ある実施態様では、薬剤の活性および／または安定性を最適にするために、ならびに／あるいは送達ビヒクルまたは推進剤中の薬剤の溶解度を最小にするために、本発明のコーティングされた薬物粒子を、塩(例えば、アルカリ金属塩もしくはアミン塩または酸添加塩)の形態で、あるいはエステル(低級アルキルエステル)として、あるいは溶媒和化合物(例えば、水和物)として処方できることが当業者により理解される。

#### 【0060】

本発明によるエアロゾル製剤は、所望であれば、2つ以上の活性成分の組み合わせを含んでもよいことが当業者により理解されよう。例えば、喘息などの呼吸器障害を治療するための、(従来の噴射システムで)2つの活性成分を含むエアロゾル組成物が周知である。従って、本発明は、本発明の方法を用いてコーティングされた2つ以上の粒状薬剤を含むエアロゾル製剤をさらに提供する。前記薬剤は、本明細書中で述べた薬物(例えば、ブデソニド(BUD)、トリアムシノロンアセトニド(TA)、プロピオン酸フルチカゾン(FP)など)の適切な組み合わせから選択してもよく、他の気管支拡張薬の適切な組み合わせ(エフェドリンおよびテオフィリン、フェノテロール、イプラトロピウム、イソエタリン、フェニレフリンなどを含む)を含んでいてもよい。

#### 【0061】

本発明による好ましいエアロゾル製剤は、重合体コーティングされた粒状肺薬剤の有効量と、フルオロカーボンまたは水素を含むクロロフルオロカーボン推進剤を含む。最終エアロゾル製剤は、一般に、製剤総重量に対して約0.005%～約10% (wt/wt) のコーティングされた薬物粒子、より好ましくは、約0.05%～約5% (wt/wt) のコーティングされた薬物粒子、さらにより好ましくは、約0.1%～約3.0% (wt/wt) のコーティングされた薬物粒子を含んでもよい。

#### 【0062】

本発明に用いるための推進剤は、米国特許第5,922,306号に記載される、任意のフルオロカーボンまたは水素を含むクロロフルオロカーボンあるいはその混合物でもよい。

#### 【0063】

##### 2.5 コーティング組成物

コーティングに用いられるターゲット材料として、製薬産業および食品産業で現在用いられている大部分の固体、すなわち、エネルギー源により効果的にアプレートすることができる任意の材料が上げられる。これらの材料として、生分解性および生体適合性重合体、多糖、およびタンパク質が挙げられるが、それに限定されない。適切な生分解性重合体として、PLA、PGA、PLGA、ならびに他のポリ乳酸重合体および共重合体、ポリオルトエステル、ならびにポリカプロラクトンなどが挙げられる。適切な生体適合性重合体として、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、およびポリビニルアルコールなどが挙げられる。適切な多糖として、デキストラン、セルロース、キサンタン、キチン、およびキトサンなどが挙げられる。適切なタンパク質として、ポリリジンおよび他のポリアミン、コラーゲン、アルブミンなどが挙げられる。

#### 【0064】

##### 2.6 PLDコーティング用の基質

ホスト粒子またはコア粒子は、一般に、コーティング粒子のサイズと比較して大きい。本発明の方法は、サイズが0.5～100ミクロンのホスト粒子に非常に適することが分かっている。ホスト粒子は、所望であればこの範囲より、直径

数ナノメートルまで小さくなくてもよく、直径数ミリメートルまで大きくなってもよいことが理解される。ホスト粒子は処理容器内に保持される。この処理容器の体積は、粒子が処理容器内で動けるのに十分に大きい。容器上部は開いており、流動中に容器は縦向きに維持される。または、粒子蒸着が側面または下方から行われる場合、処理容器内にホスト粒子を保持するために、処理容器の一部（例えば、側面または下部の一部または全て）に穴または開口部が設けられている。

#### 【0065】

処理容器に適した構造は、一端が開いている円筒状ガラスバイアルであることが分かっている。開いている側は、必要に応じて、ホスト粒子サイズよりわずかに大きな開口部を備えるワイヤメッシュまたはふるいで蓋をされる。処理容器は、処理チャンバ内に取り付けられる。ターゲットからの垂直フラックス中の大部分の粒子が処理容器に入り、ホスト粒子に接触するように、処理容器の開いている側は、約3～10センチメートルの距離でターゲットと向き合っている。このシステムは、ホスト粒子用の連続輸送手段または漸増輸送手段（例えば、コンベアシステム）と共に組み立てることができる。この輸送手段により、連続コーティングが形成できるように、コーティングプロセス中にアブレーションフラックスを基準にしてホスト粒子を動かすことができる。

#### 【0066】

処理容器に入るコーティング粒子に各ホスト粒子の全表面を暴露して、コーティングをだいたい均一にし、かつ個々のホスト粒子の凝集防止を助けるために、ホスト粒子を攪拌または流動化しなければならない。この流動化は、多数の同等の方法で、例えば、処理容器の振動、回転、または移動による機械的攪拌により、処理容器内に攪拌装置を設けることにより、あるいはガスの流れがホスト粒子を通ることによる空気攪拌により達成することができる。必要とされる流動化を達成するための別の手段は、磁性粒子（例えば、鉄）とホスト粒子を混合し、次いで、コーティング粒子蒸着中に、処理容器内に交流磁場を印加する手段である。

#### 【0067】

コーティング粒子サイズと処理時間を制御することにより、コーティング粒子

がホスト粒子上に蒸着または被覆される割合が制御される。処理時間が長ければ長いほど、より多くのコーティング粒子がホスト粒子表面に接着され、コーティング層の被覆率と厚さが増す。表面被覆率は、1パーセント以下から100パーセントまで調節することができる。コーティング粒子のサイズは、処理チャンバ内の雰囲気組成と分圧により制御される。ガス圧力を動的に制御することにより、コーティング粒子を形成するための反応域を制御することができる。酸素、アンモニア、または一酸化二窒素などの反応性ガスを用いると、アブレートされた粒子のフラックス中の原子化学種とは対照的に、高濃度の分子化学種が生成される。これらの反応性ガスは、酸化物、窒化物、または同様の粒子が望ましい場合に使用される。チャンバ内の圧力により、アブレートされたコーティング粒子間の衝突数が決まる。圧力が高ければ高いほど衝突は多くなり、従って、アブレートされたフラックス中のコーティング粒子は多くなる。システム内の圧力は、例えば、 $10^{-10} \sim 10 \text{ Torr}$ と大きく変化してもよいが、一般に、約400 mTorr以上で1~10ナノメートルまたはそれ以下のコーティング粒子が生成される。原子サイズのコーティング粒子を生成するために使用する圧力は、一般に、約300 mTorr以下である。

#### 【0068】

本発明の方法を用いてコーティングされる粒子の種類として、経口投与、肺投与、および非経口投与に用いられる薬物を含む多数の基質が挙げられる。コーティングに適した基質は、 $< 1 \mu\text{m} \sim 1 \text{ mm}$ の様々なサイズの薬物粒子でもよい。

#### 【0069】

##### 4.0 例示的实施態様の説明

##### 4.1 本発明の利点

本発明の方法を用いて生分解性コーティングを施して本発明の方法によりコーティングされた薬物の沈着効率および薬物動態学プロファイルを大幅に強化することにより、(1)凝集特性、(2)蒸着時の空力流動性、および(3)肺内の薬物の放出速度を改良することが可能になる。

#### 【0070】

本明細書に略述されているプロセスによってコーティングされた薬物は、最小の加工しか要しないのに、高いカプセル封入効率（＞99%薬物）を有することが証明された。また、本発明の方法は、現行技術より優れた以下を含むいくつかの利点を有している。

【0071】

1. 本発明のプロセスは、変更時間（すなわち、パウダーコーティングの開始から終了までにかかる時間）が分オーダーの高速プロセスである。

レーザープロセスにおいては、適切なエネルギー密度を選択して、材料をターゲット種の特徴の一部を保持するクラスター様形態でアブレートすることができる。エネルギー密度（フルエンス）を増大させると、アブレーションは原子性が高いものとなり、元の材料のシグナチャーとは似ていない原子から構成される。

【0072】

2. 粒子にコーティングを施すためには多様な材料を用いることができ、したがって、証明された生体親和性を有する材料から被膜を生成することが可能である。

【0073】

3. 本発明のプロセスは無菌環境下を実施し得る乾式無溶剤技術であり、これは医薬品産業において重要な要件である。

4. 粒子の凝集／粘着は、粒子表面上の結合性および静電荷に変化をもたらすコーティングを施すことにより最小限にすることができる。

【0074】

5. 粒子表面にコーティングを施してマイクロカプセルを形成すると、（a）重合体を介した薬物の拡散、（b）薬物粒子からの生分解性重合体コーティングの分解、コア薬物の放出により、薬物放出動力学の制御が可能になるであろう。

【0075】

4. 2 粒子コーティング装置

本明細書に開示されている装置は、主コア粒状物質を流動化し、一般に好まれ



るターゲット材料でコーティングすることによって、従来技術の装置より優れた有意な改良を提供する。ターゲット材料には、重合体、医療用材料、金属、セラミックス、半導体および組織が含まれ得る。本発明の装置は、減圧 (mTorr ~ Torr 範囲) 下に作動し、原則として、エネルギー源 (電子ビーム、レーザー、UV光源またはイオンビーム) から、液体、固体または凍結体として存在し得るターゲット材料への送出を通して作動する。次いで、ターゲット材料はエネルギー源と相互作用し、エネルギーの吸収が生じ、次いで、ターゲット表面部分の蒸発、アブレーション、脱離が起こる。この交換の幾何学は、その後、脱離したターゲット材料がコーティングポテンシャル領域 (AOCPP) 上に向かうように制御される。このAOCPP内には、ターゲット材料の高密度フラックス (HDF) が存在する。図1Aおよび図1Bは、名前が表示されたこのシステムの主要構成部品を示している。上述の供給源からの入力エネルギーおよびこのプロセスが発生する雰囲気制御することにより、粒子衝突物理学 (PCP) によるHDF制御を達成することができる。先に言及した3種の特定の操作モードを説明する前に、本発明の装置の簡単な操作を図1Aおよび図1Bに関して説明する。

#### 【0076】

UVランプ、抵抗ヒーター、RF源、電線メッシュ膜、液体窒素および指形冷却器を経てコア粒状物質を加熱および／または冷却することにより、パウダー特性が、非加熱条件下または室温条件下にコーティングされた粒子に比べて有意に向上する。蒸着時にコア粒子を加熱および冷却することにより、拡散、脱着、吸着、成長モード、活性化エネルギーおよび局所熱力学的平衡などのメカニズムによって高速および／または低速でのコーティングの成長および蒸着の表面エネルギーメカニズムがさらに制御される。さらに、超伝導体および蛍りん光材料などの主要なセラミック、電子および超合金類ならびに多成分材料が一段法で合成され、二次熱処理ステップを排除することができる。加熱によって供給される追加エネルギーは、プロセス中の複合材料の拡散を室温蒸着では達成不能な結晶オーダーかつ化学量論オーダーで再配向させる。重合体などの有機材料も、追加エネルギーが再配向および鎖整列を起こさせるためにコア粒子の現場加熱時のポテンシャルを増大させた。コア粒子の加熱は、コーティングされた粒子の形成ステッ

ブを減少させるだけでなく、コア粒子支持体とナノ粒子フラックスの加熱により課されるこの非平衡条件のせいで生成し得る新規物質の合成をも可能にする。

#### 【0077】

コア粒子がA O C Pによって連続的に流動化されるという事実により、本発明者らが粒状物質固有の高表面積を利用することができる。表面積がシリコンウエハの $1\text{ cm}^2$ から粒状物質の $10^3 \sim 10^4\text{ cm}^2$ まで変化するという事実のために、コーティングの厚さを上述のように所望の加工条件に応じて原子～ミクロンの厚さ範囲に制御することが見込まれる。平坦な支持体上への蒸着に比べると、10分間の蒸着で $2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ シリコン支持体上には2ミクロン厚のコーティングが生成し得るのに対し、1gの粒状物質（1～10ミクロン）上では、コーティングの厚さは25ナノメートルのオーダーであることが示された。さらに、レーザーエネルギー、圧力、裏込めガス分子量および時間によっても制御し得るコーティングプロセス中のナノ粒子の形成および成長のせいでナノ粒子コーティングのさらなる制御が達成される。

#### 【0078】

レーザーは、ターゲット、光学窓および固定装置1を収容する減圧ユニットに入る。次いで、レーザーまたはエネルギー源は上述のターゲット材料2と相互作用する。その後、レーザーまたはエネルギーが吸収されて、ブルームすなわち高密度フラックス（HDF）3が生成する。適切な構成でターゲットを固定することにより（図2）、HDFの方向を制御することができる。

#### 【0079】

第1の操作実施態様において、加熱能力を用いたバッチプロセスを説明する。図1A、図1Bおよび図2は、先に説明した通りであるが、但し、機械攪拌粒子台（MAPS）はA O C P内に配置されている。図3は、MAPSの設計および概念を示している。MAPSの設計には、所定範囲の振動数及び変位を生じ、次いでそれらを図示されているようなアルミニウム製固定要素を介してコア粒子容器に伝達する偏心バランスウエイトが利用される。システムの振動数を調節することにより、装置作動時にコア粒子を適切に攪拌し、かつその状態を維持することができる。バランスウエイトは、304系ステンレス鋼製で、図示されている

ように2つの止めねじで回転式モーターのシャフトに取付けられている。固定されたおもりを有するモーターは、追加ファスナーによって図示されているようにアルミニウムハウジング内に固定されている。振動はアルミニウムハウジングを介してC P Cに伝達される。ハウジングは、図示されているようにゴム制振材料およびコイルスプリングによって装置の残りの部分から分離されている。加熱ブロックは、C P T S内に配置されており、所望なら300～800° Kで作動させることができる。

#### 【0080】

第2の操作実施態様において、加熱能力を用いた連続プロセスを説明する。図1 A、図1 Bおよび図2は、先に説明した通りであり、機械攪拌粒子台(M A P S)は、図4に示されているようにA O C P内に配置されている。M A P Sの設計には、振動数と移動の範囲を創設し、次いで、それらを図示されているようなアルミニウム固定装置を介してコア粒子トランスファーシステム(C P T S)に伝達するオフアクシスバランスウエイトが利用される。システムの振動数を調節することにより、装置作動時にコア粒子を適切に攪拌し、かつその状態を維持することができる。その結果、A O C P内での暴露時間は、供給領域から排出シュートまでの粒子の移動によって制御される。暴露ホッパーの底部は、単一方向に移動し易くするように傾斜してよい。バランスウエイトは、304系ステンレス鋼製で、図示されているように2つの止めねじで回転式モーターのシャフトに取付けられている。固定されたおもりを有するモーターは、追加ファスナーによって図示されているようなアルミニウムハウジング内に固定されている。振動はアルミニウムハウジングを介してC P T Sに伝達される。ハウジングは、図示されているようなゴム制振材料およびコイルスプリングによって装置の残りの部分から分離されている。領域(A)および(B)に配置されているマイクロスイッチにより、未処理/処理粒子の送出および除去が操作される。これらのマイクロスイッチは、C P T S内で独立に作動し、所望なら、300～800° Kで作動させることができる。

#### 【0081】

第3の操作実施態様においては、上述のバッチプロセスまたは連続プロセスの

いずれを利用してもよいが、図5 Aおよび図5 Bに示されているような多重および／または交互粒子加熱源および／またはターゲット源を用いる。図5 Aは、CPCまたはCPTS用の1つ以上のUV放射熱源の使用を示している。図5 Bは、CPCまたはCPTSの上部のUV熱源とCPCまたはCPTS内部の熱源との組合せ使用を示している。

#### 【0082】

##### 4. 3 グルココルチコイド

グルココルチコイドは、喘息、サルコイドーシスおよび肺炎に関連する他の症状を含めた種々の肺疾患の治療に有用である。そのような症状には全身性グルココルチコイド療法が有効であるが、長期投与は、毒性および副作用の危険を伴う(MutschlerおよびDerendorf, 1995年)。全身性副作用を軽減させる試みにおいて、エアゾールとして送出するために、TAを含めた臨床的に有効な数種のグルココルチコイドが用いられている。

#### 【0083】

最近の研究で、グルココルチコイド懸濁液を気管内投与すると肺特異性が達成されることが示された。それに対し、グルココルチコイド溶液を気管内投与すると、恐らく親油性ステロイドが速吸収されるために、肺ターゲティングは観測されない(Hochhausら, 1995年)。これは、肺ターゲティングが、長期肺滞留時間をもたらす送出形態からの徐放に依存することを示唆している。

#### 【0084】

ジプロピオン酸ベクロメタゾンおよびデキサメタゾンなどのグルココルチコイドを含む種々の薬物用の持続性肺放出を提供するためにリポソームの使用が示唆された(Tremblayら, 1993年; FieldingおよびAbra, 1992年; Vidgrenら, 1995年; Schreierら, 1993年)。しかし、リポソームは、平衡条件下にはTAなどの親油性グルココルチコイドに対して高負荷能力を有するが、TAは、非平衡条件下には、希釈または投与されるとリポソームマトリックスから急速に放出される(Schreierら, 1994年)。

#### 【0085】

#### 4. 4 喘息療法

喘息が再発性炎症性プロセスであることが認識されるにつれ、慢性喘息の療法では吸入グルココルチコイドが最前線療法となった (Barnes および Pedersen, 1993 年; Barnes, 1995 年; Brogden および McTavish, 1992 年)。

##### 【0086】

吸入グルココルチコイドは、24 時間血漿コルチゾールなどのマーカーをモニターすると、全身性副作用がある (Loennebo ら, 1996 年; Grahnen ら, 1994 年)。しかし、肺選択性の評価には局所的な肺作用と全身性作用両方の評価が必要であるために、潜在的に望ましくない全身性副作用の程度は問題の半分を占めるに過ぎない。吸入グルココルチコイドが喘息の治療に有効であることは間違いないが、ヒトでは、肺「効能」を定量化するのは困難である。異なる薬物動態学的特性および薬力学的特性を有する新規な吸入グルココルチコイド、ならびに肺沈着が改良された (ドライパウダー吸入器などの) 改良型デリバリーシステムが市場に導入された。(潜在的に肺滞留時間に影響を及ぼす物理化学的要素を含めた) これらの特性における差は、薬物の肺利用率および全身利用率を決定することにより肺ターゲティングに影響を与えるであろう。本発明者らは、肺選択性に対するこれらの要素の重要性の評価に適用される足場を提供するために、肺吸入剤の生理的な面と、肺作用および全身作用を予測するための薬物動態学的および薬力学的薬物特性とを結び付ける理論モデルを用いた。細胞系における初期研究により、受容体占有期間の長さと生物学的応答の程度とが密接に関連していることが判明した (Dahlberg ら, 1983 年; Beato ら, 1972 年; Diamant ら, 1975 年; Baxter ら, 1973 年) ので、代用薬マーカーとして受容体占有期間を選択した。さらに、グルココルチコイドの受容体親和性と作用部位における活性 (例えば、皮膚白化活性) とが直接関連することが証明された (Hochhaus, 1983 年; Druzgala ら, 1991 年)。多くの薬物類とは反対に、グルココルチコイドの所望の薬物動態学的作用および副作用は同じ受容体によって誘発される。その結果、肺選択率は、肺受容体と全身受容体の占有期間が異なる度合いによって規定され

る。

#### 【0087】

##### 4. 5 吸入グルココルチコイドの比較

現在入手可能な吸入グルココルチコイドは、4つの環、すなわち3つの6炭素環と、1つの5炭素環とを有する21炭素原子コルチゾール構造をベースとしている。合成抗炎症性グルココルチコイドは、16および17位の親油性部分；6および9位の $\text{CH}_3$ 、FもしくはCl部分；ならびに／または1，2位の二重結合炭素とを特徴とする。他の必須特性としては、3位のケトン酸素、4，5炭素間の不飽和結合、11位のヒドロキシル基、および20位のケトン酸素が含まれる。グルココルチコイドの基本構造を変えることにより、グルココルチコイド受容体（GR）と血漿タンパク質の結合親和性を変更したり、代謝経路（酸化もしくは加水分解経路）や組織の結合およびクリアランスを変化させることができる（EdsbaeckerおよびJendro，1998年）。

#### 【0088】

肺ターゲティングの比較には、前以て薬物動態学的な薬物特性全体の適切な特性決定を行うことが必要である。薬理学的応答の時間コースは、受容体部位における遊離薬物の濃度および時間によって決定される。したがって、薬物の全身性暴露を評価するためには、血漿レベルをモニターすることにより全身区分におけるグルココルチコイド濃度対時間プロフィールを観測することが重要である。3種の市販の吸入グルココルチコイド、トリアムシノロンアセトニド（TA）、ブデソニド（BUD）およびプロピオン酸フルチカゾン（FP）を以下に説明する。

#### 【0089】

##### 4. 6 トリアムシノロンアセトニド（TA）

TAは、1992年にローヌ・プーラン（Rhone-Poulenc）からアズマコート MDIとして喘息市場に参入した。最近、1日当たり200～400mcg（100mcg／1吹き）の2～4回用量が強制呼息量において比較できる治療効果を有することが証明された（Kelly，1998年後期）。スパーサーを含むアズマコート MDIからの肺沈着率は約22%であると報告さ

れた (Rohatagiら, 1995年)。肝臓におけるより活性の低い代謝産物への初回通過代謝が、20～25%という低い経口生体内利用率の原因である (Derendorfら, 1995年)。肺におけるTA懸濁液の吸収は、静脈内用量半減期 (1.4～2.0時間) 対吸入用量半減期 (3.6時間) の差に基づいて約2時間であると測定された (Rohatagiら, 1995年; Moellmannら, 1985年)。

#### 【0090】

TAは、フルニソリドと共に、増大した受容体結合親和性 (RBA=361) を示す第二世代グルココルチコイドに属する (Wuerthweinら, 1992年)。他の吸入グルココルチコイドと類似する、TAに対する血漿タンパク質結合は、71%と報告された (Derendorfら, 1995年)。TAは、100～150Lの分布量を有し、静脈内投与後に2.7時間の平均滞留時間を有する (Derendorfら, 1995年; Rohatagiら, 1995年; Moellmannら, 1985年)。TAのクリアランスは37.3L/時間、TAの主代謝産物は6-ヒドロキシトリアムシノロンアセトニドであるが、トリアムシノロン (TC) は微量代謝産物であるに過ぎない (Rohatagiら, 1995年; Moellmannら, 1985年)。

#### 【0091】

TAに急速に代謝される水溶性プロドラッグであるリン酸トリアムシノロンアセトニド (TAP) は、ヒトではIV投与に用いられている (Moellmannら, 1985年)。用量依存性動態学を示すTAPは、血漿半減期が3～4分であり、直ぐに活性TAを放出する。IV投与後、尿中に不変エステルは検出されず、これは、TAPプロドラッグが完全にTAに転化したことを示している。さらに、TAPの全身クリアランスは肝血流量を超え、これは、血漿中の加水分解による肝外代謝が大きく寄与していることを示している (Moellmann, 1985年)。先に、持続放出口ポソーム製剤としてTAPを肺投与すると、肺滞留時間が長くなり、肺効果が持続し、かつ肺対全身薬物比が高くなることが証明された (Suarezら, 1998年)。

#### 【0092】

#### 4. 7 ブデソニド (BUD)

ブデソニドは、最近、最初の吸入グルココルチコイドドライパウダー系としてパルミコート（商標）ターボヘイラー（Pulmicort Turbohaler）〔アストラ（Astra）USA〕として米国医薬品市場に参入した。1日当たり400～1600  $\mu\text{g}$ の処方用量が報告され（Kelly, 1998年後期）、肺沈着率は、DPIでは32%（16～59%）、ヨーロッパで販売されたMDI（アストラUSA, 1997年）では15%（3～47%）と報告された。ブデソニドの経口用量の約89%は初回通過代謝を受け、その結果、経口生体内利用率は11%である（Thorssonら, 1994年）。

##### 【0093】

ブデソニドは、TAに比べて高い受容体結合親和性（ $\text{RDA} = 935$ ）および高いタンパク質結合（88%）を有している（Thorssonら, 1994年）。定常状態におけるその分布量は183 Lであり、組織親和性が高いことを示している。ブデソニドは、極めて高い肝抽出率と肝血流量に近い高いクリアランス（84 L/時間）とを有する薬物である。ブデソニドの血漿半減期は2.8時間であり、これは静脈内投与後も吸入投与後もほぼ同じで、肺における高速溶解および吸収を反映している（Ryrfeldtら, 1982年）。同様に、Thorssonら（1994年）は、ターボヘイラー経路吸入の0.3時間後の $C_{\text{max}}$ が3.5 nmol/L、MDI経路吸入の0.5時間後の $C_{\text{max}}$ が2.3 nmol/Lであり、これはドライパウダーの溶解が速度制限的ではないことを示すと報告した。

##### 【0094】

ブデソニドは、ラットの肺（Chanoineら, 1991年）およびヒトの肺（Ryrfeldtら, 1982年）では高い溶解速度を有することが証明された。したがって、ブデソニドをマイクロスフェアまたはリポソームにカプセル封入してその肺放出を低減させると、肺選択率が改善されると考えられる。分離した灌流ラット肺を用いて、懸濁液中の超微粉ブデソニドの肺吸収速度と溶液中のブデソニドの肺呼吸速度とを比較した（Ryrfeldtら, 1989年）が、肺吸収速度には極く限界的な差しかなかった。しかし、ブデソニド21-パル



ミテートをリボソーム中に添加すると、ブデソニドは、気管内投与後に長い保持時間（半減期＝6時間）を示した（BrattsandおよびAxelsson, 1997年）。しかし、ブデソニド用量の一部が細胞内で長鎖脂肪酸（大抵はオレイン酸）と結合体を形成するために、他のステロイド類より長い間、肺組織中に保持されるという証拠を示す研究もある（Tunekら, 1997年）。そのような結合は、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾンまたは他の吸入グルココルチコイドでは発生しないようである。ブデソニド/脂肪酸結合体は、遊離ブデソニドのみがグルココルチコイド受容体と結合するので、不活性薬物の細胞内貯蔵庫として作用する。現在のところ、この貯蔵効果と治療効果の増強との直接の相関関係は証明されていない。

#### 【0095】

##### 4. 8 プロピオン酸フルチカゾン（FP）

FPは、フロベントMDI〔グラクソ・ウエルカム（Glaxo-Wellcome）〕およびディスクヘイラーDPI（グラクソ・ウエルカム）として市販されている。軽症喘息に罹患している小児用には100～200 $\mu$ g/日、成人用には200～500 $\mu$ g/日、中等症喘息に罹患している成人用には500～1000 $\mu$ g/日、重症喘息に罹患している成人用には1000～2000 $\mu$ g/日の用量が推奨されている（Meibohmら, 1998年）。吸入後、MDIからの用量の26%、またはDPIからの用量の15%が肺に沈着する（Moellmannら, 1998年）が、大部分は、咽頭中央部に強く突き当たって、飲み込まれる。プロピオン酸フルチカゾンは、大規模な初回通過代謝を受け、その結果、経口生体内利用率は1%未満、吸入後の全生体内利用率は10～15%となる（Falcozら, 1996年前期; Anderssonら, 1993年）。親油性フルチカゾン分子の吸収は遅く（MATは4.9時間）、その結果、肺内で長く保持され、ピーク血漿濃度が低くなる（Derendorf, 1997年）。

#### 【0096】

プロピオン酸フルチカゾンは、TAやBUDと比べて、1800という高いRBAと、90%という高い血漿タンパク質結合を有する（Meibohm, 19

98年)。定常状態 ( $V_{dss}$ ) におけるプロピオン酸フルチカゾンの分布量は318Lであり、これは、その分子の高親油性と一致する (Mackieら, 1996年)。66L/時間という高速肝クリアランスにより、全身性副作用が最小になり、薬物のほぼ87~100%は糞便中で、3~40%は不活性17-カルボン酸として排出される (Hollidayら, 1994年)。

#### 【0097】

IV投与後、FPは末端半減期が7.7~8.3時間の3区画身体モデルに従う (Mackieら, 1996年)。ヒトでは、FPの吸収は、TAやBUDの吸収より遅く、肺では全律速段階であり、その結果、吸入後の末端半減期値は10時間であると報告された (Thorssonら, 1997年)。最近の研究で、 $t_{1/2}$ は、用量依存性であり、5.2~7.4時間の範囲、平均が6.0±0.7時間であることが示された (Moellmannら, 1998年)。吸入投与後のFPの平均滞留時間について報告された値は、AUCで割った第一モーメント曲線下の面積 (AUMC) として計算され、平均が9.1±1.1時間 (7.8~11時間の範囲) であった (Moellmannら, 1998年)。FPの吸入後の平均吸収時間は、3.6~6.8時間の範囲、平均すると約5.0時間であることが分った (Moellmannら, 1998年)。

#### 【0098】

##### 4.9 製剤依存性要素

ドライパウダー吸入器や定量式吸入器などのデリバリーデバイスは、過去数年間に、肺沈着が慣用のデリバリーシステムの10%から最近開発された第三世代デバイスの40%までの範囲になり得るように改良された (Newmanら, 1997年)。通例として、高い肺沈着作用を有する肺デリバリーデバイスは肺ターゲティングの達成に有益である。しかし、効率的なデリバリーは経口生体内利用率が低い物質にはそれほど重要ではない。というのは、経口吸収される薬物に関連する全身性副作用はわずかだからである (Hochhausら, 1997年)。

#### 【0099】

PD/PDシミュレーションによっても、肺ターゲティングが用量に依存する

ことを証明することができた。低用量では、肺および全身の受容体は、肺受容体と全身受容体の差が小さいためにほとんど占有されない。それより高い用量で肺受容体が飽和状態になっても、全身レベルは依然として低すぎて有意な受容体結合を示すことができない。特定の時点では、用量をさらに増大させても、受容体占有時間がそれ以上増大しなくなるであろう。しかし、より多くの薬物が大循環に入ると、全身受容体の占有時間が増大し、肺ターゲティングが失われるであろう。したがって、グルココルチコイドの用量が低くても高くても、肺受容体と肝受容体の占有時間の近似重ね合わせが生じ、その結果、肺ターゲティングが低下するであろう。これらのシミュレーションは、最大肺選択率が観測される用量最適度が存在することを示唆している。用量最適度は必ずしも種々の重さの喘息の臨床応答を直接示すものではないかも知れないことは分るが、これらの関係は、用量が多過ぎても少な過ぎても常に肺ターゲティングの減少を伴うことを明らかに示している。

#### 【0100】

興味深いことには、肺ターゲティングに関与する主要素の一つである肺平均滞留時間はさして評価されていなかった。肺滞留時間は、吸入された固体（パウダー）またはリポソームなどの代替デリバリーシステムから吸入された粒子の放出速度、肺膜に溶解した薬物の吸収速度、および肺上部から薬物粒子を除去し得る粘液・線毛性クリアランスによって決定される。膜での吸収は、親油性グルココルチコイドに関しては高速プロセスであり（BurtonおよびSchanker, 1974年）、したがって、グルココルチコイドパウダーの溶解速度は肺滞留時間を制御するための主決定要素であろう。最近開発されたPD/PDモデルを用いたシミュレーションにより、超高速放出動態学（溶液がこの極限を構成する）を有する吸入製品に関しては、肺から大循環への超高速吸収のためにターゲティングが観測されないことが証明された。肺と全身の受容体占有時間の解離によって示されるように、放出速度（溶解速度）が減少すると、肺ターゲティングは増大する。その結果、放出速度がさらに低くなると、粘液・線毛性クリアランスにより薬物の有意な部分が除去され、吸い込んだ後で経口吸収に利用されるので、肺ターゲティングが減少する。したがって、吸入グルココルチコイドは、有

意なターゲティングを示すためには、特定の溶解または放出特性を有していなければならない。

#### 【0101】

##### 4.10 制御放出

グルココルチコイドをリポソーム中にカプセル封入することにより、毒性が低下し、治療効果が持続して、治療効能を強化し得ることが証明された (BrattsandおよびAxelsson, 1997年; Suarezら, 1998年)。この項では、重合体マイクロスフェアやマイクロカプセル化技術 (Zengら, 1995年) などの肺において制御放出を得る他の方法を説明する。

#### 【0102】

##### 4.11 生分解性マイクロスフェア

生分解性重合体は、再吸収性縫合、内部固定装置、組織再生用の分解性足場およびドラッグデリバリー用マトリックスなどの多くの生物医学的用途に用いられている。これらの重合体の生体親和性が概説された (Therininら, 1992年)。多様な合成および天然重合体が種々の体内移植部位で最小の炎症性応答を示すことが判明した (Zengら, 1995年)。

#### 【0103】

マイクロスフェアがリポソームより優れている点としては、広いサイズ範囲、高い安定性および貯蔵寿命、ならびに長い生体内保持 (最大6ヶ月) が含まれる (Zengら, 1995年)。生分解は、酵素などの天然手段または加水分解によって分解され得る物質と関連している (Chuら, 1995年)。ポリ (乳酸) (PLA)、ポリ (グリコール酸) (PGA) およびそれらの共重合体、ポリ (乳酸-グリコール酸) (PLGA) の生分解により、天然代謝産物の乳酸およびグリコール酸が生成し、それらはトリカルボン酸回路中に取り込まれ、排出される (Edwardsら, 1997年)。

#### 【0104】

吸入マイクロスフェア製剤が目標設定された薬物の持続放出における改善を示したとの報告がいくつかあったが、グルココルチコイドマイクロスフェアに関する報告はない。ラットに気管内投与された $\beta$ アゴニスト気管支拡張剤、イソプロ

テレノールのPLGAマイクロスフェアは、気管支収縮を、遊離イソプロテレノール投与後の30分に対して、12時間に改善することが証明された(Lair, 1993年)。二重乳剤-溶剤蒸発によりPLGAカプセル封入されたテストステロンおよびインスリンの大型多孔質粒子製剤は、最大96時間の作用を示すと同時に沈着の改善も示した(Edwardsら, 1997年)。モルモットで3~7日間PLGAマイクロスフェアから2%リファンピシンを持続放出させると、マクロファージのマイコバクテリア感染が減少することが示された(Hickeyら, 1998年)。残念ながら、カプセル封入効率の低さ(<40%)と、長期間使用の間に肺中でゆっくり分解する重合体の堆積問題のために、重合体肺持続放出システムの治療への適用が制限されている。

#### 【0105】

##### 4.12 マイクロカプセル化

マイクロカプセル化の研究分野は比較的新規であり、かつては溶剤蒸発技術に限定されていた(Thies, 1982年; Manekarら, 1992年; Contiら, 1992年; Gopferichら, 1994年)。現在では、主としてスプレーコーティングテクノロジーによって、粒子にコーティングを施すいくつかの異なる方法が産業に存在する(Gopferichら, 1994年)。噴霧乾燥して製造されたヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)ナノスフェアでカプセル封入されたロイコトリエン阻害剤、ブランルカストは、吸入効率では改善を示したが、溶解速度では有意な差を示さなかった(Kawashimaら, 1998年)。持続放出のためにミクロン厚(10~100ミクロン厚)のコーティングを施すことの不利点(Glatt, 1998年)は、大量の溶剤を強ベンディング下に乾燥させなければならないこと、および粒径が増大することによって吸入効率が減少することである(Zengら, 1995年; Talton, 1999年)。

#### 【0106】

##### 5.0 実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい実施態様を示すために含まれている。当業者は、以下の実施例に開示されている技術が本発明の実施に際して十分機能する

ように本発明者らが見出した技術を構成しており、したがって、本発明を実施するための好ましい方式を構成するとみなし得るものと理解されたい。しかし、当業者は、本開示を考慮に入れ、本発明の精神および範囲を逸脱しなければ、開示されている特定の実施態様には多くの変更を行うことができ、それでも同様または類似の結果が得られるものと理解されたい。

#### 【0107】

##### 5. 1 実施例1

現在、局所または全身送出用に肺に種々の薬物を送出するためにドライパウダー吸入器（DPI）が用いられている。現行の製剤およびデリバリーシステムは、肺薬物療法には適当であるが、肺沈着特性や吸入後の薬物の滞留時間に関する潜在的問題によって制限されている（Hochhausら，1997年）。かつては、リポソームがラットの肺ターゲティングを実質的に改良したモデル持続放出システムとして使用された（Suarezら，1998年）。リポソームおよびマイクロスフェアが、肺用の持続放出デリバリーシステムとして研究された（Zengら，1995年；Edwardsら，1997年）が、複雑な製造および湿式加工のために、パルスレーザーデポジション（PLD）法を用いた先に人工粒子用に開発された新規な乾式コーティング技術が提案されている（Fits-Gerald，1998年）。生分解性重合体コーティングを施すことにより、ドライパウダーからの薬物の放出速度を変えて、肺滞留時間を大幅に高め、それによって肺ターゲティングを改善することが提案されている。

#### 【0108】

過去数年の間に、パルスレーザーデポジション（PLD）技術は、多岐にわたる材料からなる薄膜を蒸着させるための最も簡単かつ最も用途の多い方法の1つとして出現した（ChrisseyおよびHubler，1994年）。重合体ターゲットからアブレーション中にターゲット由来成分種（すなわち、重合体の単量体およびナノクラスター）の理論量が除去されること、および制御パラメータの数が比較的少ないことが、他のいくつかの物理的蒸着技術より優れたPLDの2つの主要利点である。最近、PLDによるコーティング材料として生分解性重合体を用いた研究は実施されていないので、蒸着後に重合体構造が無傷に保たれ

ることを確実にするために、蒸着させた膜の分子構造と元の材料とを比較した。

#### 【0109】

この項全体では、生分解性重合体、ポリ（乳酸-グリコール酸）（PLGA 50:50）共重合体ターゲットをアプレートし、10（BUD10）および25（BUD25）分のランでブデソニド（BUD）超微粉薬物粒子をコーティングするためのPLDの使用法を説明する。SEM、FTIRおよびNMRを用いて、シリコンウエハまたはガラススライド上に蒸着させた膜の特性決定を行い、重合体構造および形態学の特性決定をした。溶解速度の差を評価するために、コーティングされたBUD10およびBUD25パウダーを試験管内で試験した。コーティングされたBUD25薬物製剤をラットに生体内で気管内投与して血漿濃度および肺ターゲティングの改善をモニターした。吸収速度を比較するために、コーティングされたパウダーのIT投与後の血漿濃度を、コーティングされていないBUDパウダーのIT投与およびBUD溶液のIV投与と、さらにIT投与後のFPの血漿濃度と比較した。最後に、IT投与後のコーティングされたBUD25パウダーの肺ターゲティングを、IT投与後のコーティングされていないBUDおよびFPパウダーならびにIV投与後のBUD溶液の肺ターゲティングと比較した。分子構造の特性決定には、NMRおよびFTIRを用いてシリコンウエハ上に蒸着させた重合体の検証を用いた。吸収および肺ターゲティングの差を観測するために、ラットに、生体内遅溶解特性を有するコーティングされたブデソニド（BUD）粒子製剤を使って生体内送出した。

#### 【0110】

SEMを使った粒径および形態学の比較は、ほとんど定性的であり定量的ではないが、蒸着後の重合体コーティングのSEM顕微鏡写真は、PLD技術を用いて形成された比較的ナノメートル厚レベルのコーティングを示している。異なるラン時間でシリコンウエハ上に蒸着させた重合体のSEM顕微鏡写真は、100ナノメートル以下のサイズの液滴が蒸着して、数分後に連続コーティングを形成することを示唆していた。コーティングされていない粒子とコーティングされた粒子とを比較するSEM顕微鏡写真は、コーティング後の粒径に観測可能な差を示さなかったが、これは、標準技術を用いてナノメートルレベルで定量すること

は困難である。コーティングの構造および厚さを正確に定量するにはさらなる分析を実施する必要があるが、溶液中に溶解したコーティングされたパウダーを純粋パウダーと比較したHPLC分析では、0.1重量%未満の重合体質量が示された。

#### 【0111】

FTIRおよびNMRを用いた重合体試料の分析により、蒸着した重合体は蒸着後もその分子構造を保持することが確認された。FTIRを用いた分析により、重合体主鎖の一般組成ピークが蒸着後にも劇的には変化しないことを確認するのに成功した。NMRを用いた特性決定でも、シリコンウエハ上に蒸着したPLGAと元のPLGAとは類似の特性ピークを示した。しかし、どちらの技術も、感度および走査が使用した材料の量に依存し、かつ、上述のようにこの技術を用いて極く少量の重合体を蒸着させるだけであるために定量的ではなかった。

#### 【0112】

BUD10（10分コーティング）およびBUD25（25分コーティング）の試験管内溶解分析は、 $T_{50\%}$ がそれぞれ39分および60分の二相性溶解速度を示した。最初の5分にコーティングされていない薬物の早期放出があり、次いで1～2時間にわたってコーティングされた粒子からの薬物の遅放出があるようである。この放出は、直ちに治療レベルを得るには有益であろうが、1～2時間にわたって放出されるコーティング部分は、長い間治療レベルに近い濃度を維持し、また全身漏出を減少させる。

#### 【0113】

ラット研究において、気管内投与後のBUD25のピーク血漿濃度は（遊離パウダーの0.5時間に対して）1.0時間であった。AUCは遊離BUDパウダーより高いように見えるが、パウダー製剤を検証すると、ラットに投与した用量では約2倍の増加を示した。MATは、遊離パウダーの0.3時間に対し、0.8時間であると計算されたが、興味深いことには、これは、1.0時間の試験管内溶解半減期に類似している。試験管内溶解および生体内吸収速度におけるこの変化は改善であったが、吸収速度および肺ターゲティングに対する溶解速度の関係をさらに評価するためには、より長い溶解速度のコーティングを用いてさらな



る研究を実施する必要がある。

【0114】

ラットのBUD25に対する受容体結合プロフィールは、肺対肝および肺対腎では遊離BUDパウダーより改善された肺ターゲティングと、肺対腎では受容体結合プロフィールと比べたときにFPより高い肺ターゲティングを示した。さらに、肺METは、遊離パウダーの3.6時間に比べてほぼ2時間～5.5時間近くも増大した。ブデソニドの溶解速度を変えただけで肺ターゲティングが改善されたことを考慮すると、これは、コーティングされたBUD25パウダーの肺ターゲティングの増大が肺へのブデソニドの放出速度を制御することにより得られることを強力に示唆している。

【0115】

現在、肺におけるバイオテクノロジーおよび遺伝子療法剤の制御放出に関心が高まっている(Edwardsら, 1997年)。低密度マイクロスフェア(Edwardsら, 1997年)、スプレーコーティングされた微粒子(WitschiおよびMrsny, 1999年)、慣用のマイクロスフェア(Pillaiら, 1998年)およびリポソーム(BrattsandおよびAxelsson, 1997年; Suarezら, 1998年)を含めた他の技術が研究されたが、現在のところ、米国食品医薬品局の認可は得られていない。リポソーム製剤中の局所活性剤の肺半減期が最大18時間まで増大したことが示された(FieldingおよびAbra, 1992年; McCulloughおよびJuliano, 1979年)。特に、リポソーム中にカプセル封入されたリン酸トリウムシノロンアセトニドの血漿濃度プロフィールおよび肺ターゲティングは、リポソーム放出からの平均吸収時間の増大(5.6時間)を示し、その結果、肺ターゲティングにおける統計的に有意な増大が生じた(Suarezら, 1998年)。本明細書に呈示されているPLGAコーティングされたブデソニドドライパウダーは、コーティングされていないブデソニドと比べて、MATは0.8時間増大しただけであったが、肺ターゲティングにおいては統計的に有意な増大も観測された。これは、肺薬物製剤の放出速度のわずかな変化も、観測される局所対全身作用を強化することを示している(Talton, 1999年)。

## 【0116】

## 5. 2 実施例 2

持続放出溶解プロフィールを試験するために、PLGAと類似のコーティング条件下に、現在使用されている別の抗喘息薬、超微粉TA粒子上に、種々のポリ(乳酸-グリコール酸) (PLGA) コーティングを施した。コーティングは、ナノメーター寸法のものであり、図6に示されているように、24時間を超える長期薬物放出速度のものであった。

## 【0117】

コーティングされたTA2パウダー(2ヘルツでコーティングしたもの)は約12時間で90%放出に達し、コーティングされたTA5パウダー(5ヘルツでコーティングしたもの)は24時間を過ぎて90%放出に達した。これは、約2時間で90%放出に達したコーティングされていない超微粉TAとは対照的であった(図7)。

## 【0118】

Anderson Mark II Cascade Impactorを用いてコーティングしたパウダーの空力粒径は、統計的に有意な粒径増大を示さなかった。さらに、統計的には有意ではなかったが、コーティングされたTAの吸入可能な分画(3~5段階)はコーティングされていないTAに比べて沈着の増大を示した。

## 【0119】

テトラゾリウムベースの比色アッセイ(MTT)を用い、種々の濃度のコーティングされた薬物対コーティングされていない薬物の試験管内ラット肺胞細胞生存および増殖を比較した。細胞生存率は、細胞を高濃度で長時間インキュベートすると低下し、コーティングされていないTAとコーティングされたTAの細胞毒性には有意な差がなかった。

## 【0120】

## 5. 3 実施例 3

結核菌[Mycobacterium tuberculosis (MTB)]は、世界人口の3分の1に感染している最も一般的な感染物質である。有意な

数の新規TBケースに、結核(TB)とヒト免疫不全ウイルス(HIV)との同時感染が存在する。特に危険なのは、この空気伝染微生物の伝播および感染機会を増大させる多剤耐性(MDR)菌の出現である。したがって、この疾患の局所治療においてより有効な薬物および医薬製剤を開発する必要がある。この実施例では、リファンピシンを含有するマイクロカプセル化薬物粒子の製造、およびそれらを、特にこの微生物の宿主細胞である肺胞マクロファージをターゲットとするために肺に送出する方法を説明する。

#### 【0121】

MTB菌は一般に、特定の結合を経由して肺胞マクロファージに吸入され、その後、内面化される(Fenton, 1996年)。この微生物は、血液供給を介して肺から他の器官に運ばれるが、一次感染部位および最も高濃度の感染細胞は肺にある。一般に、1日に450~600mgのリファンピシンの経口療法が結核の最前線療法である。喘息の治療とは異なり、現在、TB療法には吸入製剤は存在しないが、マイクロスフェア製剤が研究され、モルモットでは効能が示された(Hickey, 1998年)。さらに、トリアムシノロンアセトニドやブデソニドなどの喘息療法における吸入グルココルチコイドの持続放出が、改善された局所対全身作用を示すことが証明された。全身性副作用を低減させて有意な肺作用を誘発させるために吸入療法が用いられているが、最適な肺ターゲティングを得るために考慮を要する多くの要素が存在する。それらの要素には、低い経口生体内利用率、高い全身性クリアランス、および顕著な肺沈着が含まれる(Hochhaus, 1997年)。文献において見過ごされてきた最も重要な要素は、沈着した薬物の遅肺吸収である。

#### 【0122】

市販のリファンピシンの粒径は約100~約500ミクロンの範囲である。本発明者らは、(基本的に粒子を互いにぶつかり合わせてばらばらにすることによって)薬物を破壊する小チャンバ内でのエアジェットを含む微粉碎プロセスを用いて、約1~約5ミクロンの平均直径を有する粒子を調製した。粒子の約25%は5ミクロンを超え、約50%は約1~約5ミクロンの範囲であり、粒子の25%は約1ミクロンより小さかった。これらの比率は、ミルのラン時間およびジェ

ット圧を制御して変えることができる。

【0123】

500mgの1～5ミクロン分画を選択し、上述のレーザーアブレーション法を用いて10分間コーティングした。コーティングされたりファンピシンの試験管内溶解は、15分以内に90%放出に達したコーティングされていないRIFと比べ、6時間後に90%放出に達した（図8）。TAと同じ様に、コーティング後に粒径は有意に増大せず、類似濃度のコーティングされていないパウダーと比べて、インキュベーション後の細胞生存率に差が示されなかった。

【0124】

【表1】

- Adjei and Garren, "Pulmonary delivery of peptide drugs: effect of particle size on bioavailability of leuprolide acetate in healthy male volunteers," *Pharm. Res.*, 7(6):565-69, 1990.
- Adkins, J. C. and D. McTavish, "Salmeterol. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of children with asthma." *Drugs* 54(2):331-54, 1997.
- Agertoft and Pedersen, "Importance of the inhalation device on the effect of budesonide," *Arch. Dis. Child*, 69(1):130-33, 1993.
- Agertoft and Pedersen, "Influence of spacer device on drug delivery to young children with asthma," *Arch. Dis. Child*, 71(3):217-19, 1994.
- Ahrens, Lux, Bahl and Han, "Choosing the metered-dose inhaler spacer or holding chamber that matches the patient's need: evidence that the specific drug being delivered is an important consideration," *J. Allergy Clin. Immunol.*, 96(2):288-94, 1995.
- Allera and Wildt, "Glucocorticoid-recognizing and -effector sites in rat liver plasma membrane. Kinetics of corticosterone uptake by isolated membrane vesicles - II. Comparative influx and efflux," *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 42(7):757-71, 1992.
- Andersson, Brattsand, Dahlström and Edsbaecker, "Oral availability of fluticasone propionate," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 36:135-36, 1993.
- Astra-USA, "Budesonide Inhalation powder: 200 and 400 mg/dose (Pulmicort Turbohaler) NDA20-441," *Clin. Pharmacol. Biopharm. Rev.*, 1-51, 1997.
- Bamberger, Bamberger, de Castro and Chrousos, "Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans," *J. Clin. Invest.*, 95(6):2435-41, 1995.
- Barnes and Pedersen, "Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma," *Am. Rev. Respir. Dis.*, 148:S1-S26, 1993.
- Barnes *et al.*, "Worldwide clinical experience with the first marketed leukotriene receptor antagonist," *Chest*, 111(2 Suppl):52S-60S, 1997.
- Barnes, "Asthma: New therapeutic approaches," *Br. Med. Bull.*, 48(1):231-47, 1992.
- Barnes, "Inhaled glucocorticoids for asthma," *N. Engl. J. Med.*, 332:868-75, 1995.
- Barnes, "Inhaled glucocorticoids: new developments relevant to updating of the asthma management guidelines," *Respir. Med.*, 90(7):379-84, 1996.
- Barnes, "Molecular mechanism of steroid action in asthma," *J. Allergy Clin. Immunol.*, 97:159-68, 1996.

- Barnes, "Molecular mechanisms of antiasthma therapy," *Ann. Med.*, 27(5):531-35, 1995.
- Barnes, "New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma," *J. Allergy Clin. Immunol.*, 86(6):1013-26, 1989a.
- Barnes, "Our changing understanding of asthma," *Resp. Med.*, 83:S17-23, 1989b.
- Barry, "The effect of delay, multiple actuations and spacer static change on the *in vitro* delivery of budesonide from the Nebuhaler," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 40(1):76-78, 1995.
- Baxter, Rousseau, Higgins and Tomkins, "Mechanism of glucocorticoid hormone action and of regulation of gene expression in cultured mammalian cells," in "The Biochemistry of Gene Expression in Higher Organism," Pollack and Wilson Lee (eds.), Australian New Zealand Book, Sidney, pp. 206-24, 1973.
- Beato, Rousseau and Feigelson, "Correlation between glucocorticoid binding to specific liver cytosol receptors and enzyme induction," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 47:1464-72, 1972.
- Becker and Grass, "Suppression of phagocytosis by dexamethasone in macrophage culture: Inability of arachidonic acid, indomethacin, and nordihydroaraleic acid to reverse the inhibitory response mediated by a steroid-inducible factor," *Int. J. Immunopharmac.*, 7:839-47, 1985.
- Blaiss, "New pharmacologic agents in the treatment of asthma," *Allergy Proc.*, 14(1):17-21, 1993.
- Blanchet, Fincher, Jackson, Shah and Gardiner, "Laser ablation and the production of polymer films," *Science*, 262:719-21, 1993.
- Bloemena, Weinreich and Schellekens, "The influence of prednisolone on the recirculation of peripheral blood lymphocytes *in vivo*," *Clin. Exp. Imm.*, 80:460-66, 1990.
- Borgström and Nilsson, "A method for determination of the absolute pulmonary bioavailability of inhaled drugs: Terbutaline," *Pharm. Res.*, 7(10):1068-70, 1990.
- Braat, Oosterhuis, Koopmans, Meewis and VanBoxtel, "Kinetic-dynamic modeling of lymphocytopenia induced by the combined action of dexamethasone and hydrocortisone in humans, after inhalation and intravenous administration of dexamethasone." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 262(2):509-15, 1992.
- Brain and Valberg, "Deposition of aerosol in the respiratory tract," *Am. Rev. Respir. Dis.*, 120(6):1325-73, 1979.

- Brattsand and Axelsson, "Basis of airway selectivity of inhaled glucocorticoids," in "Inhaled glucocorticoids in asthma," Schleimer, Busse and O'Byrne (eds.), Marcel Dekker, New York, pp. 351-79, 1997.
- Brattsand and Selroos, "Current drugs for respiratory diseases," in "Drugs and the Lung," Page and Metzger (eds.), Raven Press, New York, pp. 42-110, 1994.
- Brattsand, Thalen, Roempke, Kaellström and Gruvstad, "Influence of 16a, 17a-acetal substitution and steroid nucleus fluorination on the topical to systemic ratio of glucocorticoid," *J. Steroid Biochem.*, 16:779-86, 1982.
- Brogden and McTavish, "Budesonide. An updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis," [published errata appear in *Drugs*, 44(6):1012, 1992 and 45(1):130, 1993], *Drugs*, 44:375-407, 1992.
- Brogden, Heel, Speight and Avery, "Beclomethasone dipropionate. A reappraisal of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy after a decade of use in asthma and rhinitis," *Drugs*, 28(2):99-126, 1984.
- Brown and Schanker, "Absorption of aerosolized drugs from the rat lung," *Drug Metab. Dispos.*, 11(4):355-60, 1983.
- Burton and Schanker, "Absorption of corticosteroids from the rat lung," *Steroids*, 23(5):617-24, 1974.
- Burton and Schanker, *Steroids*, 23:617-24, 1974.
- Byron *et al.*, "Aerosol electrostatics. I: Properties of fine powders before and after aerosolization by dry powder inhalers," *Pharm. Res.*, 14(6):698-705, 1997.
- Byron, "Prediction of drug residence times in regions of the human respiratory tract following aerosol inhalation," *J. Pharm. Sci.*, 75:433-38, 1986.
- Caesaret *et al.*, "Treatment of active Crohn's ileocolitis with oral pH-modified budesonide, Germany Budesonide Study Group," *Z. Gastroenterol.*, 33(5):247-50, 1995.
- Chanoine, Grenot, Heidmann and Junien, "Pharmacokinetics of butixcort 21-propionate, budesonide, and beclomethasone dipropionate in the rat after intratracheal, intravenous, and oral treatments," *Drug Metab. Dispos.*, 19(2):546-53, 1991.
- Chaplin, Cooper, Segre, Oren, Jones and Nerenberg, "Correlation of flunisolide plasma levels to eosinopenic response to humans," *J. Allergy Clin. Immunol.*, 65:445-53, 1980b.
- Chaplin, Rooks, Swenson, Cooper, Nerenberg and Chu "Flunisolide metabolism and dynamics of a metabolite," *Clin. Pharmacol. Ther.*, 27:402-13, 1980a.
- Chrisey and Hubler, "Pulsed Laser Deposition of Thin Films," 1:200, 1994.

- Chu, Monosov and Amiel, "In situ assessment of cell viability within biodegradable polylactic acid polymer matrices," *Biomaterials*, 16(18):1381-84, 1995.
- Conti, Pavanetto and Genta, "Use of polylactic acid for the preparation of microparticulate drug delivery systems," *J. Microencapsul.*, 9(2):153-66, 1992.
- Dahlberg, Thalen, Brattsand, Gustafsson, Johansson, Roemke and Saartrok, "Correlation between chemical structure, receptor binding, and biological activity of some novel, highly active 16a, 17a acetal substituted glucocorticoids," *Mol. Pharmacol.*, 25:70-78, 1984.
- Dahlen *et al.*, "Effect of the leukotriene receptor antagonist MK-0679 on baseline pulmonary function in aspirin sensitive asthmatic subjects [see comments]," *Thorax*, 48(12):1205-10, 1993.
- Davies and Morris, "Physiological parameters in laboratory animals and humans [editorial]," *Pharm. Res.*, 10(7):1093-95, 1993.
- Demoly, Jaffuel, Sahla, Bousquet, Michel and Godard, "The use of home nebulizers in adult asthma," *Respir. Med.*, 92(4):624-27, 1998.
- Derendorf and Moellmann, "Pharmacodynamics of methylprednisolone after single intravenous administration to healthy volunteers," *Pharm. Res.*, 8:263-68, 1991.
- Derendorf, "Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety," *Respir. Med.*, 91 Suppl. A:22-28, 1997.
- Derendorf, Hochhaus, Meibohm, Möllmann and Barth, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids," *J. Allergy Clin. Immunol.*, 101(4 Pt 2):S440-46, 1998.
- Derendorf, Hochhaus, Möllmann, Barth, Krieg, Tunn and Möllmann, "Receptor-based pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of corticosteroids," *J. Clin. Pharmacol.*, 33(2):115-23, 1993.
- Derendorf, Hochhaus, Rohatagi, Möllmann, Barth and Erdmann, "Oral and pulmonary bioavailability of triamcinolone acetonide," *J. Clin. Pharmacol.*, 35:302-05, 1995.
- Derendorf, Moellmann, Barth, Moellmann, Tunn and Krieg, "Pharmacokinetics and oral bioavailability of hydrocortisone," *J. Clin. Pharmacol.*, 31:473-76, 1991.
- Derendorf, Moellmann, Rohdewald, Rehder and Schmidt, "Kinetics of methylprednisolone and its hemisuccinate ester," *Clin. Pharmacol. Ther.*, 37:502-07, 1985.
- Derendorf, Möllmann, Hochhaus, Meibohm and Barth, "Clinical PK/PD modeling as a tool in drug development of corticosteroids," *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 35:481-88, 1997.



- Devadason *et al.*, "Lung deposition from the Turbuhaler in children with cystic fibrosis," *Eur. Respir. J.*, 10(9): 2023-8, 1997.
- Devadason, Everard, MacErlan, Roller, Summers, Swift, Borgström and Le Souef, "Lung deposition from the Turbuhaler in children with cystic fibrosis," *Eur. Respir. J.*, 10(9):2023-28, 1997.
- Diamant, Eshiel and Ben-Or, "Interaction of cortisol with the neural retina of the chick embryo in culture," *Cell Differentiation*, 4:101-12, 1975.
- Didonato, "Molecular mechanisms of immunosuppression and anti-inflammatory activities by glucocorticoids," *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 154:S11-15, 1996.
- Druzgala, Hochhaus and Bodor, "Soft drugs 10: Blanching activity and receptor binding affinity of a new type of glucocorticoid: Loteprednol etabonate," *J. Ster. Biochem. Mol. Biol.*, 38(2):149-54, 1991.
- Duggan, Yeh, Matalia, Ditzler and McMahon, "Bioavailability of oral dexamethasone," *Clin. Pharmacol. Ther.*, 18(2):205-09, 1975.
- D'Urzo, "Long-acting beta 2-agonists. Role in primary care asthma treatment," *Can Fam Physician*, 43:1773-7, 1997.
- Eccles and Mygind, "Physiology of the upper airways in allergic disease," *Clin. Rev. Allergy*, 3(4):501-16, 1985.
- Edsbaecker and Jendro, "Modes to achieve topical selectivity of inhaled glucocorticoids-focus on budesonide," in "Respiratory Drug Delivery VI," Dalby, Byron and Farr (eds.), Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, IL, pp. 71-82, 1998.
- Edsbaecker and Szeftler, "Glucocorticoid pharmacokinetics - principles and clinical applications," in "Inhaled Glucocorticoids in Asthma," Schleimer, Busse and O'Byrne (eds.), Marcel Dekker, New York, pp. 381-446, 1997.
- Edsbaecker, Andersson, Lindberg, Paulson, Ryrfeldt and Thalen, "Liver metabolism of budesonide in rat, mouse, and man," *Drug Met. Disp.*, 15(3):403-11, 1987.
- Edwards *et al.*, "Large porous particles for pulmonary drug delivery," *Science*, 276(5320):1868-71, 1997.
- Esmailpour, Hogger, Rabe, Heitmann, Nakashima and Rohdewald, "Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum *in vivo*," *Eur. Respir. J.*, 10(7):1496-99, 1997.
- Evans, "The steroid and thyroid hormone receptor superfamily," *Science*, 240:889-95, 1988.

- Everard, M. L., S. G. Devadason, *et al.*, "Particle size selection device for use with the Turbohaler." *Thorax*, 51(5):537-9, 1996.
- Falcoz, Brindley, Mackie and Bye, "Input Rate into the systemic Circulation of fluticasone propionate after a 1000 µg inhaled dose from the diskhaler," *J. Clin. Pharmacol.*, 35:927, 1996b.
- Falcoz, Mackie, McDowall, McRae, Yogendran, Ventresca and Bye, "Oral bioavailability of fluticasone propionate in healthy subjects," *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 41:459P-60P, 1996a.
- Farr, Kellaway, *et al.*, "Comparison of solute partitioning and efflux of liposomes formed by a conventional and aerosolized method," *Int. J. Pharmaceut.*, 51:39-46, 1989.
- Farr, Kellaway, Parry-Jones and Woolfrey, "Technetium as a marker of liposomal deposition and clearance in the human lung," *Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 12:219-20, 1985.
- Farr, Rowe, Rubsamen and Taylor, "Aerosol deposition in the human lung following administration from a microprocessor controlled pressurized metered dose inhaler," *Thorax*, 50(6):639-44, 1995.
- FDA, "SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Guidelines," Food and Drug Administration, Washington, DC, 1998.
- Fenton and Vermeulen, "Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes," *Infect. Immun.*, 64(3):683-90, 1996.
- Fielding and Abra, "Factors affecting the release rate of terbutaline from liposome formulations after intratracheal instillation in the guinea pig," *Pharm. Res.*, 9(2):220-23, 1992.
- Fielding and Abra, *Pharm. Res.*, 9:220-23, 1992.
- Fitz-Gerald, "Synthesis and Characterization of Engineered Particulates with Controlled Surface Architecture," *PhD Dissertation*, University of Florida, 1998.
- Fredorak *et al.*, "Budesonide-beta-D-glucuronide: A Potential Prodrug for Treatment of Ulcerative Colitis." *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(6):677-681, 1995.
- Ganderton, "General factors influencing drug delivery to the lung," *Respir. Med.*, 91 Suppl A:13-16, 1997.
- Gibaldi and Perrier, "Pharmacokinetics," 2<sup>nd</sup> ed., Marcel Dekker, New York, 1982.
- Glatt, "Multi-purpose Fluid Bed Processing," *Product Literature*, 1998.
- Glaxo-Wellcome, "FLOVENT Product Information." Research Triangle Park, NC, 1996.

- Gonda, "A semi-empirical model of aerosol deposition in the human respiratory tract for mouth inhalation." *J. Pharm. Pharmacol.*, 33(11):692-96, 1981.
- Gonda, "Drugs administered directly into the respiratory tract: Modeling of the duration of effective drug levels." *J. Pharm. Sci.*, 77:340-46, 1988.
- Gonzalez-Rothi, Suarez, Hochhaus, Schreier, Lukyanov, Derendorf and Dalla Costa, "Pulmonary targeting of liposomal triamcinolone acetonide phosphate," *Pharm. Res.*, 13:1699-703, 1996.
- Gopferich, Alonso and Langer, "Development and characterization of microencapsulated microspheres," *Pharm. Res.*, 11(11):1568-74, 1994.
- Goundalkar and Mezei, "Chemical modification of triamcinolone acetonide to improve liposomal encapsulation," *J. Pharm. Sci.*, 73(6):834-35, 1983.
- Graham, Eckernas, Brundin and Ling-Andersson, "An assessment of the systemic activity of single doses of inhaled fluticasone propionate in healthy volunteers," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 38:521-25, 1994.
- Hansen and Robitaille, "Formation of polymer films by pulsed laser evaporation," *Applied Physics Letters*, 52(1):81-83, 1988.
- Harding, "The human pharmacology of fluticasone propionate," *Respir. Med.*, 84:A25-A29, 1990.
- Hardy, Newman and Knoch, "Lung deposition from four nebulizers," *Respir. Med.*, 87(6):461-65, 1993.
- Harvey, O'Doherty, Page, Thomas, Nunan and Treacher, "Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation," *Eur. Respir. J.*, 10(4):905-09, 1997.
- Hickey *et al.*, "Efficacy of rifampicin-poly(lactide-co-glycolide) microspheres in treating tuberculosis. In: Respiratory Drug Delivery VI, Hilton Head, SC: Interpharm Press, Inc., 1998.
- Hickey, Suarez, Bhat, O'Hara, Lalor, Atkins, Hopfer and McMurray, "Efficacy of rifampicin-poly(lactide-co-glycolide) microspheres in treating tuberculosis," in "Respiratory Drug Delivery VI," Interpharm Press, Inc., Hilton Head, SC, 1998.
- Hill and Slater, "A comparison of the performance of two modern multidose dry powder asthma inhalers." *Respir. Med.*, 92(1):105-10, 1998.

- Hindle, Newton and Chrystyn, "Relative bioavailability of salbutamol to the lung following inhalation by a metered dose inhaler and a dry powder inhaler (abstract)," *Thorax*, 48:433-34, 1993.
- Hochhaus and Derendorf, "Dose optimization based on pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling," in "Handbook of pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation," Derendorf and Hochhaus (eds.), CRC, New York, pp. 79-120, 1995.
- Hochhaus, "Binding affinities of commercially available glucocorticoids to the glucocorticoid receptor of the human lung," in "Institute of Pharmaceutical Chemistry," Westfälische Wilhelms Universität: Münster, 1983.
- Hochhaus, Derendorf, Möllmann and Gonzalez-Rothi, "Pharmacokinetic/pharmacodynamic Aspects of Aerosol Therapy Using Glucocorticoids as a Model," *J. Clin. Pharmacol.*, 37:881-92, 1997.
- Hochhaus, Druzgala, Hochhaus, Huang and Bodor, "Glucocorticoid activity and structure activity relationships in a series of some novel 17  $\alpha$ -ether-substituted steroids: influence of 17 $\alpha$ -substituents," *Drug Des. Del.*, 8:117-25, 1991.
- Hochhaus, Gonzalez-Rothi, Lukyanov, Derendorf, Schreier and Dalla Costa, "Assessment of glucocorticoid lung targeting by *ex-vivo* receptor binding studies," *Pharm. Res.*, 12:134-37, 1995.
- Hochhaus, Möllmann and Barth, "Glucocorticoids for intra-articular therapy: Pharmacodynamic characterization via receptor binding studies," *Akt. Rheumatol.*, 15:66-69, 1990.
- Hochhaus, Möllmann, Derendorf and Gonzalez-Rothi, "Pharmacokinetic/pharmacodynamic aspects of aerosol therapy using glucocorticoids as a model," *J. Clin. Pharmacol.*, 37:881-92, 1997.
- Hochhaus, Rohdewald, Möllmann and Grechuchna, "Identification of glucocorticoid receptors in normal and neoplastic human lungs," *Resp. Exp. Med.*, 182:71-78, 1983.
- Hochhaus, Suarez, Gonzales-Rothi and Schreier, "Pulmonary targeting of inhaled glucocorticoids: How is it influenced by formulation?," in "Respiratory Drug Delivery VI," Dalby, Byron and Farr (eds.), Interpharm Press, pp. 45-52, 1998.
- Hoegger and Rohdewald, "Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor," *Steroids*, 59:597-602, 1994.
- Hoegger and Rohdewald, "Glucocorticoid receptors and fluticasone propionate," *Rev. Cont. Pharmacother.*, 9(8):501-19, 1998.

- Holliday, Faulds and Sorkin. "Inhaled fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma," *Drugs*, 47(2):318-31, 1994.
- Hrkach, Peracchia, Domb, Lotan and Langer, "Nanotechnology for biomaterials engineering: structural characterization of amphiphilic polymeric nanoparticles by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy," *Biomaterials*, 18(1):27-30, 1997.
- Huang, Tamada, Hochhaus and Bodor, "An AM1-based model for the estimation of the relative binding affinity for glucocorticoids," in "1<sup>st</sup> Drug Optimization via Retrometabolism Conference," Amelia Island: Die Pharmazie, 1997.
- Hunt, "Liposome Disposition *in vivo*: V. Liposome stability in plasma and implications for drug carrier function," *Biochim. Biophys. Acta*, 719:450-63, 1982.
- Hunt, MacGregor and Siegel, *Pharm. Res.*, 3:333-44, 1986.
- Johnson, "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids," *J. Allergy Clin. Immunol.*, 97:169-76, 1996.
- Jonsson, Astrom and Andersson, "Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP31) enzymes in human liver," *Drug Metab. Dispos.*, 23(1):137-42, 1995.
- Jusko, "Corticosteroid pharmacodynamics: Models for a broad array of receptor-mediated pharmacodynamic effects," *J. Clin. Pharmacol.*, 30:303-10, 1990.
- Kamada, Szefer, Martin, Lazarus and Lemanske, "Issues in the use of inhaled glucocorticoids," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 153:1739-47, 1996.
- Kawashima, Scrigano, Hino, Yamamoto and Takeuchi. "A new powder design method to improve inhalation efficiency of pranlukast hydrate dry powder aerosols by surface modification with hydroxypropylmethylcellulose phthalate nanospheres," *Pharm. Res.*, 15(11):1748-52, 1998.
- Kelly, "Comparison of inhaled corticosteroids," *Ann. Pharmacother.*, 32(2):220-32, 1998b.
- Kelly, "Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: Part I. Pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of the inhaled corticosteroids," *J. Allergy Clin. Immunol.*, 102(4 Pt 2):S36-51, 1998a.
- Kreitz, Domm and Mathiowitz, "Controlled delivery of therapeutics from microporous membranes. II. *In vitro* degradation and release of heparin-loaded poly(D,L-lactide-co-glycolide)," *Biomaterials*, 18(24):1645-51, 1997.

- Krishnaswami, Möllmann, Derendorf and Hochhaus, "A sensitive APCI MRM LC/MS method for the quantification of fluticasone propionate in human plasma," *Pharm. Res.*, submited, 1999.
- Lackner, Daufeldt, Wildt and Allera, "Glucocorticoid-recognizing and -effector sites in rat liver plasma membrane. Kinetics of corticosterone uptake by isolated membrane vesicles. III. Specificity and stereospecificity," *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 64(1-2):69-82, 1998.
- Lai, Mehta, Thacker, Yoo, McNamara and DeLuca, "Sustained bronchodilation with isoproterenol poly(glucolide-co-lactide) microspheres," *Pharm. Res.*, 10(1):119-25, 1993.
- Laitinen, Laitinen, Heino and Haahtela, "Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroid," *Am. Rev. Respir. Dis.*, 143(2):423-27, 1991.
- Leflein, Brown, Hill, Kelly, Loffert, Nelson and Szeffler, "Delivery of glucocorticoids by jet nebulization: aerosol characteristics and output," *J. Allergy Clin. Immunol.*, 95(5 Pt 1):944-49, 1995.
- Li, Arenholz, Heitz and Bauerle, "Pulsed-laser deposition of crystalline Teflon (PTFE) films," *App. Surf. Sci.*, 125:17-22, 1998.
- Li, Tattam, Brown and Seale, "Determination of epimers 22R and 22S of budesonide in human plasma by high-performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry," *J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.*, 683(2):259-68, 1996.
- Linn, F. V. and M. A. Peppercorn, "Drug therapy for inflammatory bowel disease: Part I," *Am J Surg.*, 164(1):85-9, 1992.
- Lipworth and Clark, "Comparative lung delivery of salbutamol given via Turbuhaler and Diskus dry powder inhaler devices," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 53(1):47-49, 1997.
- Lipworth, "Clinical pharmacology of corticosteroids in bronchial asthma," *Pharmacol. Ther.*, 58(2):173-209, 1993.
- Lipworth, B. J., "Pharmacokinetics of inhaled drugs [see comments]." *Br J Clin Pharmacol.*, 42(6):697-705, 1996.
- Liu and Regen, "Control over vesicle rupture and leakage by membrane packing and by the aggregation state of an attacking surfactant," *J. Am. Chem. Soc.*, 115:708-13, 1992.
- Loennebo, Grahnen, Brundin, Ling-Andersson and Eckernas, "An assessment of the systemic effects of single and repeated doses of inhaled fluticasone propionate and inhaled budesonide in healthy volunteers," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 49:459-63, 1996.

- Loew, Schuster and Graul, "Dose-dependent pharmacokinetics of dexamethasone," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 30:225-30, 1986.
- Mackie, Ventresca, Fuller and Bye, "Pharmacokinetics of intravenous fluticasone propionate in healthy volunteers," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 41:539-42, 1996.
- Manekar, Puranik and Joshi, "Microencapsulation of propranolol hydrochloride by the solvent evaporation technique," *J. Microencapsul.*, 9(1):63-66, 1992.
- McConnell and Howarth, "The airway anti-inflammatory effects of fluticasone propionate," *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 9:523-33, 1998.
- McCullough and Juliano, "Organ-selective action of an antitumor drug: pharmacologic studies of liposome-encapsulated beta-cytosine arabinoside administered via the respiratory system of the rat," *J. Nat'l Cancer Inst.*, 63(3):727-31, 1979.
- Meibohm, Möllmann, Wagner, Hochhaus, Möllmann and Derendorf, "The Clinical Pharmacology of Fluticasone Propionate," *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 9(8):535-49, 1998.
- Meijer, de Lange, Breimer, de Boer, Workel and de Kloet, "Penetration of dexamethasone into brain glucocorticoid targets is enhanced in *mdr1A* P-glycoprotein knockout mice," *Endocrinology*, 139(4):1789-93, 1998.
- Meisner, "Liposomes as a pulmonary drug delivery system," in "Pharmaceutical particulate carriers," Rolland (ed.), Marcel Dekker, New York, pp. 31-63, 1993.
- Melchor, Biddiscombe, Hak, Short and Spiro, "Lung disposition patterns of directly labeled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstructions," *Thorax*, 48:506-11, 1993.
- Meyer, J. M., C. L. Wenzel *et al.*, "Salmeterol: a novel, long-acting beta 2-agonist," *Ann. Pharmacotherapy*, 27(12):1478-87, 1993.
- Miller, Spencer, Pearce, Pisell, Azrieli, Tanapat, Moday, Rhee and McEwen, "Glucocorticoid receptors are differentially expressed in the cells and tissues of the immune system," *Cell Immunol.*, 186(1):45-54, 1998.
- Milsap and Jusko, "Binding of prednisolone to  $\alpha$ 1-acid glycoprotein," *J. Ster. Biochem.*, 18(2):191-94, 1983.
- Moellmann, Rohdewald, Barth, Verho and Derendorf, "Pharmacokinetics and dose linearity testing of methylprednisolone phosphate," *Biopharm. Drug Dispos.*, 10:453, 1989.
- Moellmann, Rohdewald, Schmidt, Salomon and Derendorf, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 29:85-89, 1985.

- Möllmann *et al.*, "Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of fluticasone propionate after inhaled administration," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 53(6):459-67, 1998.
- Möllmann *et al.*, "Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of systemic effects of flunisolide after inhalation," *J. Clin. Pharmacol.*, 37(10):893-903, 1997.
- Möllmann, Hochhaus, Rohatagi, Barth, Derendorf, Krieg, Weisser and Möllmann, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cloprednol," *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 34(1):1-5, 1996.
- Möllmann, Rohdewald, Schmidt and Derendorf, "Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide and its phosphate ester," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 29:85-89, 1985.
- Mueller and Renkawitz, "The glucocorticoid receptor," *Biochemica et Biophysica Acta*, 1088:171-82, 1991.
- Munck, Mendel, Smith and Orti, "Glucocorticoid Receptors and Actions," *American Reviews of Respiratory Diseases*, 141:S2-10, 1990.
- Mutschler and Derendorf, in "Drug Actions," CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 286-87, 1995.
- Newman, "Aerosol deposition considerations in inhalation therapy," *Chest*, 82(2 Suppl):152S-60S, 1981.
- Newman, S. P., "Aerosol deposition considerations in inhalation therapy," *Chest*, 88(2 Suppl): 152S-160S, 1985.
- Newman, Brown, Steed, Reader and Kladders, "Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices," *Chest*, 113(4):957-63, 1998.
- Newman, Moren, Pavia, Little and Clarke, "Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices," *Am. Rev. Respir. Dis.*, 124(3):317-20, 1981.
- Newman, Steed, Hooper, Kallen and Borgström, "Comparison of gamma scintigraphy and a pharmacokinetic technique for assessing pulmonary deposition of terbutaline sulphate delivered by pressurized metered dose inhaler," *Pharm. Res.*, 12(2):231-36, 1995.
- Newman, Steed, Reader, Hooper and Zierenberg, "Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer," *J. Pharm. Sci.*, 85:960-64, 1997.
- Newman, Weisz, Talace and Clarke, "Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurized aerosol for patients with poor inhaler technique," *Thorax*, 46(10):716-16, 1991.



- Nicklas, "National and international guidelines for the diagnosis and treatment of asthma," *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 3(1):51-55, 1997.
- Nicolaizik, Marchant, Preece and Warner, "Endocrine and lung function in asthmatic children on inhaled corticosteroids," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 150:624-28, 1994.
- Nolen, H. r., R. N. Fedorak *et al.* "Budesonide-beta-D-glucuronide: a potential prodrug for treatment of ulcerative colitis," *J. Pharm. Sci.*, 84(6): 677-81, 1995.
- Pakes, Brogden, Heel, Speight and Avery, "Flunisolide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rhinitis," *Drugs*, 19(6):397-411, 1980.
- Paterson, Woolcock and Shenfield, "Bronchodilator drugs," *Am. Rev. Respir. Dis.*, 120(5):1149-88, 1979.
- Pauwels, Newman and Borgström, "Comparison of gamma scintigraphy and a pharmacokinetic technique for assessing pulmonary deposition of terbutaline sulphate delivered by pressurized metered dose inhaler," *Pharm. Res.*, 12(2):231-36, 1995.
- Pavord and Knox, "Pharmacokinetic optimization of inhaled steroid therapy in asthma," *Clin. Pharmacokinet.*, 25(2):126-35, 1993.
- Pedersen, "Inhalers and nebulizers: which to choose and why," *Respir. Med.*, 90(2):69-77, 1996.
- Peets, Staub and Synchronics, "Plasma protein binding of betamethasone-3H, dexamethasone-3H and cortisol-14C - a comparative study," *Biochem. Pharmacol.*, 18:1655-63, 1969.
- Pillai, Yeates, Miller and Hickey, "Controlled dissolution from wax-coated aerosol particles in canine lungs," *J. Appl. Physiol.*, 84(2):717-25, 1998.
- Pillai, R. S., D. B. Yeates, *et al.* "Controlled dissolution from wax-coated aerosol particles in canine lungs," *J. Appl. Physiol.*, 81:1878-1883, 1998.
- Pratt, "Glucocorticoid receptor structure and the initial events in signal transduction," *Mol. End. Ster. Horm. Action*, 119-32, 1990.
- Ralston, Hjelmeland, Klausner, Weinstein and Blumenthal, "Carboxyfluorescein as a probe for liposome-cell interactions effect of impurities, and purification of the dye," *Biochim. Biophys. Acta*, 649:133-37, 1981.
- Reed, "New therapeutic approaches in asthma," *J. Allergy Clin. Immunol.*, 77(4):537-43, 1986.
- Reul, van den Bosch and de Kloet, "Relative occupation of type-I and type-II corticosteroid receptors in rat brain following stress and dexamethasone treatment: functional implications," *J. Endocr.*, 115:459-67, 1987.
- Rimwood and Homes, in "Liposomes, A Practical Approach," New (ed.), Oxford University Press, New York, pp. 126-27, 1990.

- Rocci, D'Ambrosio, Johnson and Jusko, "Prednisolone Binding to Albumin and Transcortin in the Presence of Cortisol," *Biochem. Pharmacol.*, 31(3):289-92, 1982.
- Rohatagi, Bye, Falcoz, Mackie, Meibohm, Möllmann and Derendorf, "Dynamic modeling of cortisol reduction after inhaled administration of fluticasone propionate," *J. Clin. Pharmacol.*, 36(10):938-41, 1996.
- Rohatagi, Hochhaus, Möllmann, Barth, Galia, Erdmann, Sourgens and Derendorf, "Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of triamcinolone acetonide after intravenous, oral, and inhaled administration," *J. Clin. Pharmacol.*, 35(12):1187-93, 1995.
- Rohdewald, Möllmann and Hochhaus, "Affinities of glucocorticoids for glucocorticoid receptors in the human lung," *Agents and Action*, 17(3/4):290-91, 1985a.
- Rohdewald, Möllmann and Hochhaus, "Receptor binding affinities of commercial glucocorticoids to the glucocorticoid receptor of human lung," *Atemw-Lungenhrkh.*, 10:484-87, 1984.
- Rohdewald, Möllmann, Barth, Rehder and Derendorf, "Pharmacokinetics of dexamethasone and its phosphate ester," *Biopharm. Drug Dispo.*, 8(3):205-12, 1987.
- Rohdewald, Möllmann, Mueller and Hochhaus, "Glucocorticoid receptors in the respiration tract," *Bochumer Treff 1984, Rezeptoren und nervöse Versorgung des bronchopulmonalen Systems*, Verlag Gedon & Reuss., Munich, pp. 223-42, 1985b.
- Ryrfeldt, Andersson, Edsbaecker, Tonnesson, Davies and Pauwels, "Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid," *Eur. J. Respir. Dis.*, 63(Suppl. 122):86-95, 1982.
- Ryrfeldt, Persson and Nilsson, "Pulmonary disposition of the potent glucocorticoid budesonide, evaluated in an isolate perfused rat lung model," *Biochem. Pharmacol.*, 38(1):17-22, 1989.
- Schinkel, Wagenaar, van Deemter, Mol and Borst, "Absence of the mdrla P-Glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin A," *J. Clin. Invest.*, 96(4):1698-705, 1995.
- Schleimer, "Effects of glucocorticosteroids on inflammatory cells relevant to their therapeutic applications in asthma," *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141(2 Pt 2):S59-69, 1990.
- Schlesinger, "Effects of inhaled acids on respiratory tract defense mechanisms," *Environ. Health Perspect.*, 63:25-38, 1985.
- Schreier, H., K. J. McNicol *et al.*, "Pulmonary delivery of amikacin liposomes and acute liposome toxicity in sheep," *Int. J. Pharm.*, 87:183-193, 1992.

- Schreier, Gonzalez-Rothi and Stecenko, *J. Control Release*, 24:209-23, 1993.
- Schreier, Lukyanov, Hochhaus and Gonzalez-Rothi, "Thermodynamic and kinetic aspects of the interaction of triamcinolone acetonide with liposomes," *Proceed. Inter. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.*, 21:228-29, 1994.
- Schwiebert, Beck, Stellato, Bickel, Bochner and Schleimer, "Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: relevance to antiallergic actions," *J. Allergy Clin. Immunol.*, 97(1 Pt 2):143-52, 1996.
- Schroos and Halme, "Effect of a volumatic spacer and mouth rinsing on systemic absorption of inhaled corticosteroids from a metered dose inhaler and dry power inhaler," *Thorax*, 46(12):891-94, 1991.
- Sergeev, Kalinin and Dukhanin, "Plasma membrane of thymocytes - home of specific glucocorticoid binding sites," *Biull. Eksp. Biol. Med.*, 102(8):192-94, 1986.
- Shah, Konecny, Everett, McCullough, Noorizadeh and Skelly, "In vitro dissolution profile of water-insoluble drug dosage forms in the presence of surfactants," *Pharm. Res.*, 6(7):612-18, 1989.
- Shaw, "Liposomal retention of a modified anti-inflammatory steroid," *Biochem. J.*, 158:473-76, 1976.
- Shaw, "Pharmacology of fluticasone propionate," *Respir. Med.*, 88 Suppl. A:5-8, 1994.
- Silberstein and David, "The regulation of human eosinophil function by cytokines," *Immunol. Today*, 8:380-85, 1987.
- Spencer and McTavish, "Budesonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammatory asthma," *Drugs*, 50(5):854-72, 1995.
- Srichana, Martin and Marriott, "Dry powder inhalers: the influence of device resistance and powder formulation on drug and lactose deposition *in vitro*," *Eur. J. Pharm. Sci.*, 7(1):73-80, 1998.
- Stewart, "Colorimetric determination of phospholipids with ammonium ferrothiocyanate," *Anal. Chem.*, 104:10-14, 1980.
- Suarez, "Biopharmaceutical Aspects Relevant to Pulmonary Targeting of Inhaled Glucocorticoids: Application to Liposomes and Dry Powders," *PhD Dissertation*, 1997.
- Suarez, Gonzalez-Rothi and Hochhaus, "The effect of dose and release rate on pulmonary targeting of glucocorticoids using liposomes as a model dosage form," *Pharm. Res.*, 13(suppl):157S, 1996.

- Suarez, Gonzalez-Rothi, Schreier and Hochhaus, "The effect of dose and release rate on pulmonary targeting of liposomal triamcinolone acetonide phosphate," *Pharm. Res.*, 15(3):461-65, 1998.
- Suzuki, Nakata, Nagai, Goto, Nishimura and Okutani, "Synthesis of silicon-based polymer films by UV laser ablation deposition of poly(methylphenylsilane)," *Mat. Sci. Eng. A.*, 246:36-44, 1998.
- Svedmyr, N. and C. G. Lofdahl, "The use of beta 2-adrenoceptor agonists in the treatment of bronchial asthma," *Pharmacol. Toxicol.*, 78(1):3-11, 1996.
- Therin, Christel, Li, Garreau and Vert, "In vivo degradation of massive poly(alpha-hydroxy acids): validation of in vitro findings," *Biomaterials*, 13(9):594-600, 1992.
- Thies, "Microcapsules as drug delivery devices," *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 8(4):335-83, 1982.
- Thorsson, Dahlström, Edsbaecker, Kallen, Paulson and Wiren, "Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in healthy subjects," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 43(2):155-61, 1997.
- Thorsson, Edsbacker and Conradson, "Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler P-MDI," *Eur. Respir. J.*, 7:1839-44, 1994.
- Tremblay, Therien, Rocheleau and Cormier, *Eur. J. Clin. Inv.*, 23:656-61, 1993.
- Tunek, Sjodin and Hallstrom, "Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an anti-asthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes," *Drug Metab. Dispos.*, 25(11):1311-17, 1997.
- Ventresca, Mackie, Moss, McDowall and Bye, "Absorption of oral fluticasone propionate in healthy subjects," *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 149:A214, 1994.
- Vidgren, Waldrep, Arppe, Black, Rodarte, Cole and Knight, "A study of <sup>99m</sup>technetium-labelled beclomethasone dipropionate dilauroylphosphatidylcholine liposome aerosol in normal volunteers," *Int. J. Pharm.*, 115:209-16, 1995.
- Ward, Woodhouse, Mather, Farr, Okikawa, Lloyd, Schuster and Rubsamen, "Morphine pharmacokinetics after pulmonary administration from a novel aerosol delivery system," *Clin. Pharmacol. Ther.*, 62(6):596-609, 1997.
- Wichert, B. V., R. J. Gonzalez-Rothi, *et al.*, "Amikacin liposomes: preparation, characterization, and in vitro activity against Mycobacterium avium-intracellulare infection in alveolar macrophages," *Int. J. Pharmaceut.*, 78:227-235, 1992.
- Witschi and Mrsny, "In vitro evaluation of microparticles and polymer gels for use as nasal platforms for protein delivery [In Process Citation]," *Pharm. Res.*, 16(3):382-90, 1999.

- Wolff, Baxter, Kollmann and Lee, "Nature of Steroid-Glucocorticoid Receptor Interactions: Thermodynamic Analysis of the Binding Reaction," *Biochemistry*, 17:3201-07, 1978.
- Wuerthwein, Rehder and Rohdewald, "Lipophilicity and receptor affinity of glucocorticoids," *Pharm. Ztg. Wiss.*, 137(4):161-67, 1992.
- Zeng, Martin and Marriott, "The Controlled Delivery of Drugs to the Lungs," *Int. J. Pharm.*, 124:149-64, 1995.

ここに開示及び権利主張されるすべての組成物ならびに方法は本発明の開示に照らせば煩瑣な実験を行うことなく製造及び実施することが可能である。本発明の組成物及び方法を好ましい実施形態について開示したが、ここに開示される組成物、方法、該方法の工程、及び該方法の工程の順序には、発明の概念、精神及び範囲から逸脱することなく変更を加えることが可能である点は当業者には自明であろう。より詳細には、ここに開示される物質を化学的及び生理学的に関連した特定の物質に置き換えても同じかまたは同様の結果を得ることが可能である点は自明であろう。当業者には自明のこうした類似の代替物ならびに改変物は、特許請求の範囲において定義される発明の精神、範囲及び概念に包含されるものである。すなわち、特許請求されるところの独占的権利は特許請求の範囲に述べられるものである。

【図面の簡単な説明】

【図1A】 装置部分の全体図。

【図1B】 薬物粒子のコーティングに用いられるPLD処理装置の模式図。

【図2】 ターゲットの調節を示す図。

【図3】 バッチ処理配置を示す図。

【図4】 連続処理配置を示す図。

【図5A】 ホスト粒子を加熱するための代替熱源を示す図。

【図5B】 ホスト粒子を加熱するための代替熱源を示す図。

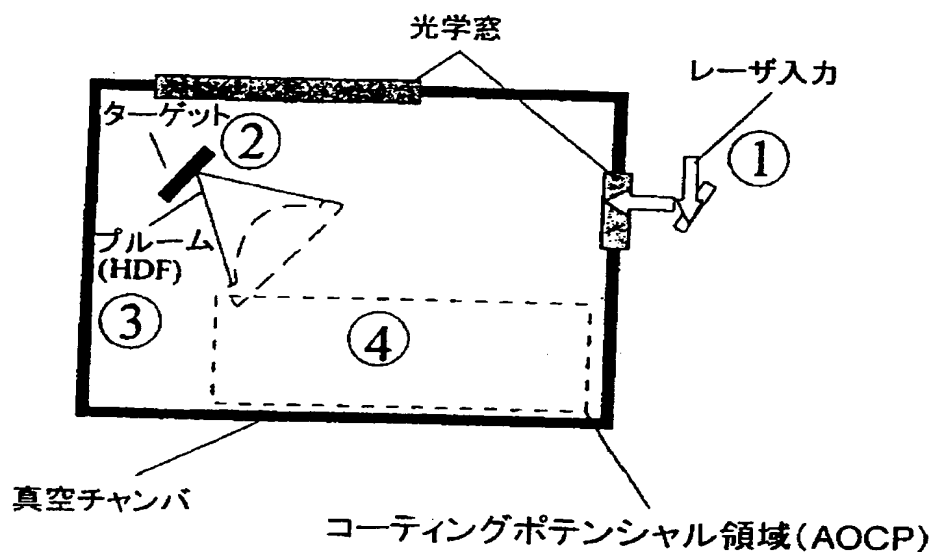
【図6】 37℃での、pH7.4 PBS (50mM, 0.5% SDS) への、コーティングされたブデソニド (BUD) の溶解対コーティングされていないブデソニド (BUD) の溶解を示す図 (n=3)。コーティング時間は、1

0分■および25分●対コーティングされていないブデソニド粉末▲であった。

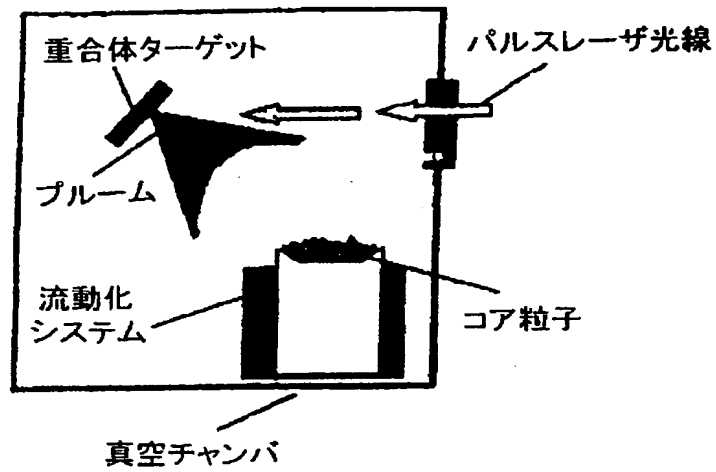
【図7】 37℃での、pH7.4 PBS (50mM, 0.5% SDS) への、コーティングされたTAの溶解対コーティングされていないTAの溶解を示す図 (n=3)。コーティングは、2ヘルツ▲および5ヘルツ●対コーティングされていないTA粉末■であった。

【図8】 37℃での、pH7.4 PBS (50mM, 0.5% SDS) への、コーティングされたリファンピン (RIF) の溶解対コーティングされていないリファンピン (RIF) の溶解を示す図 (n=3)。コーティングは、20分対コーティングされていないRIF粉末であった。

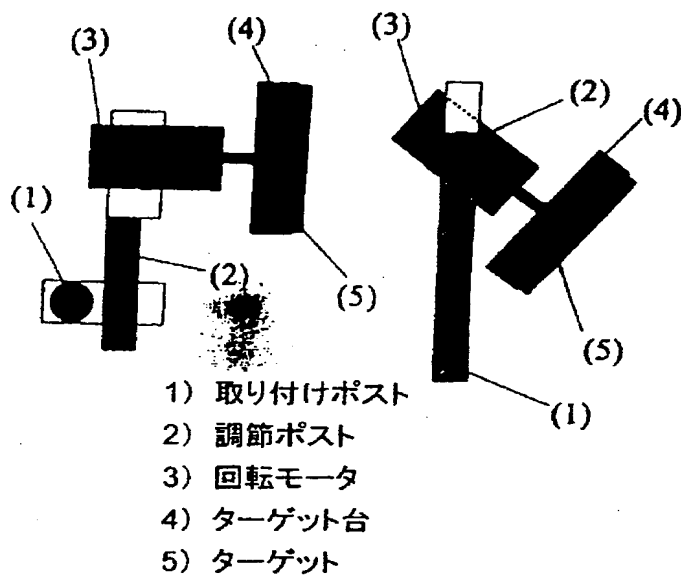
【図1A】



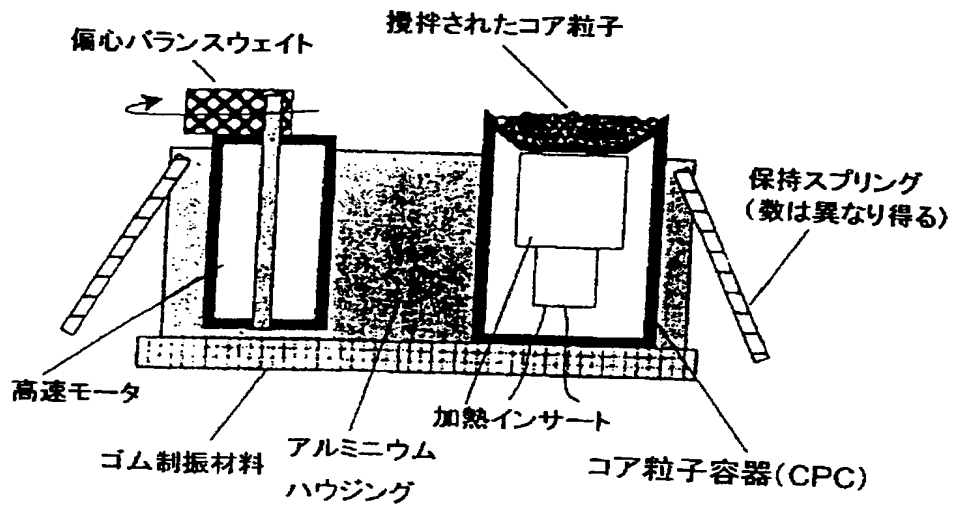
【図1B】



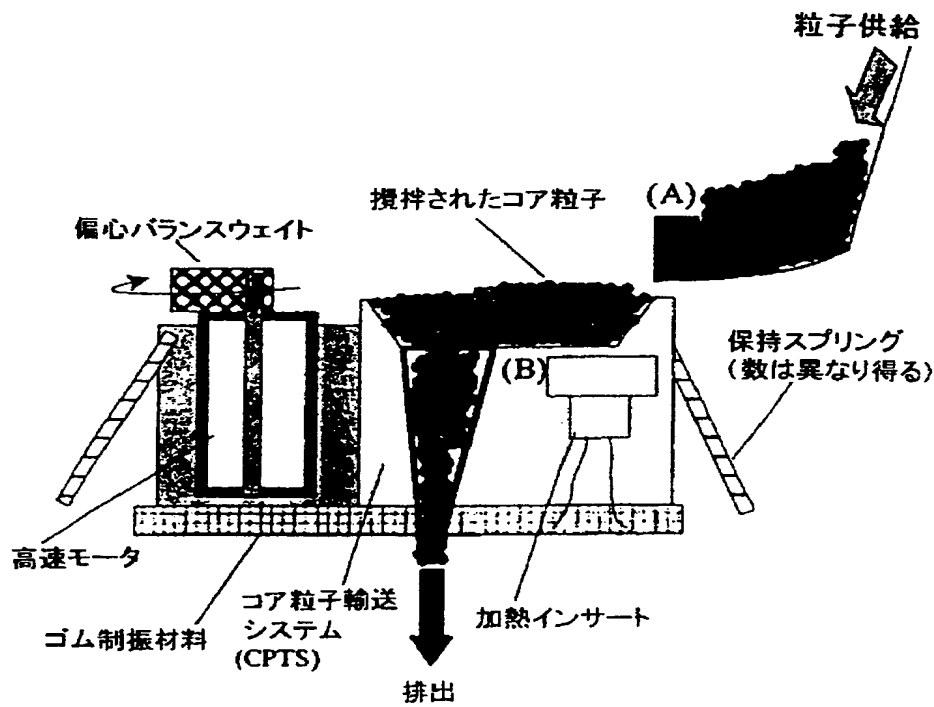
【図2】



【図 3】

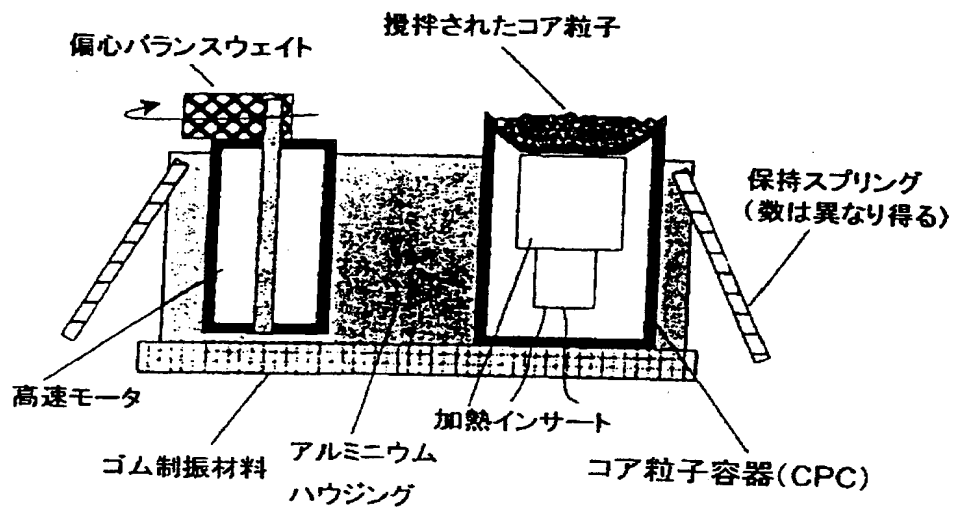


【図 4】

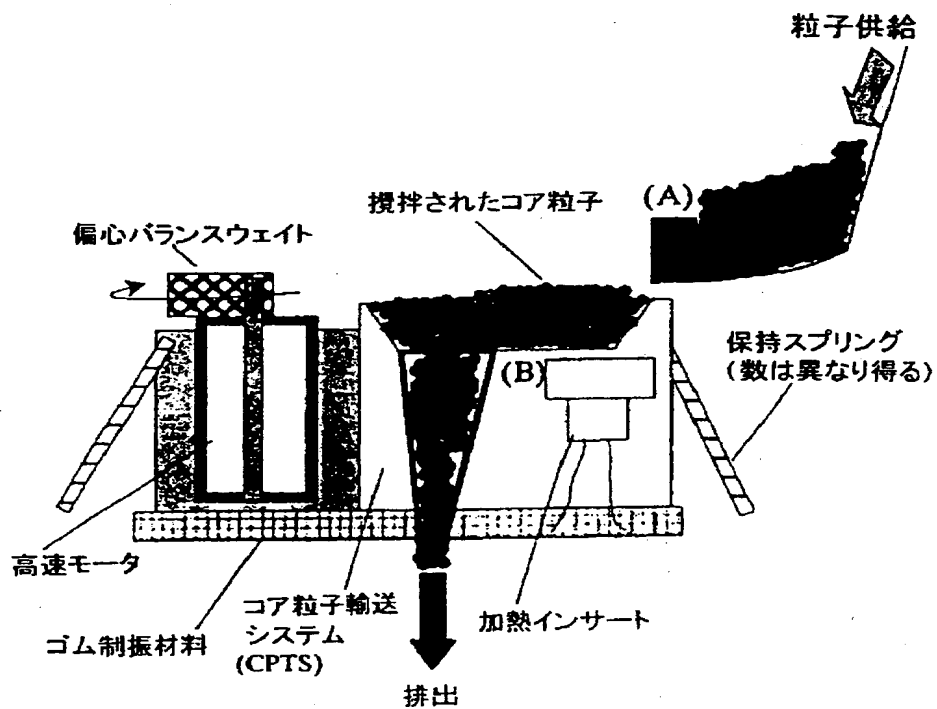




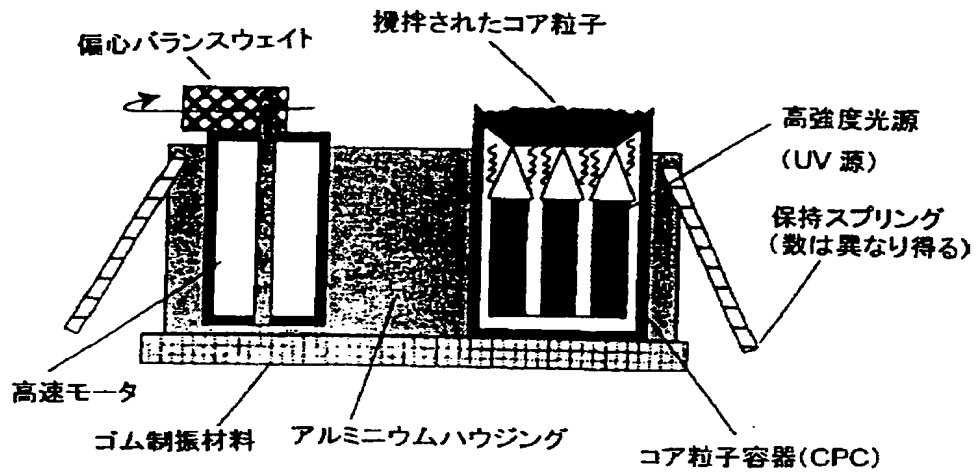
【図3】



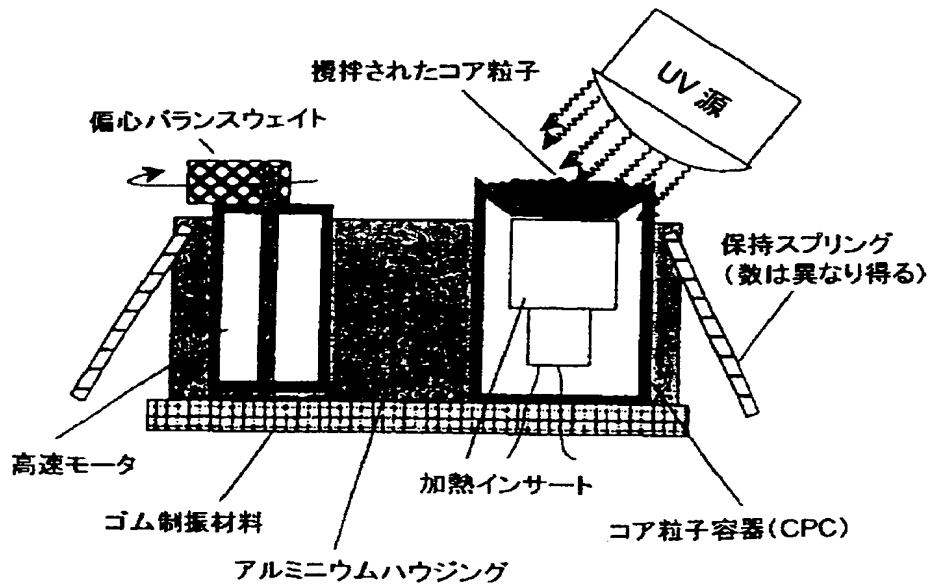
【図4】



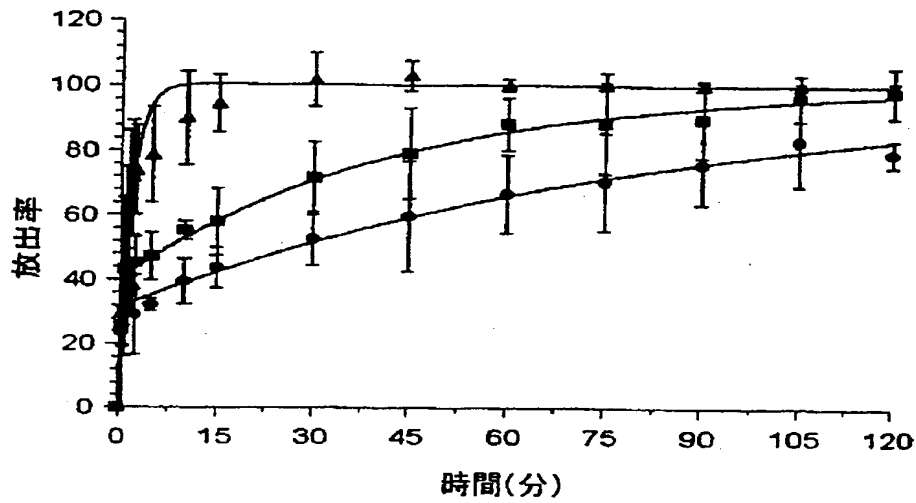
【図5A】



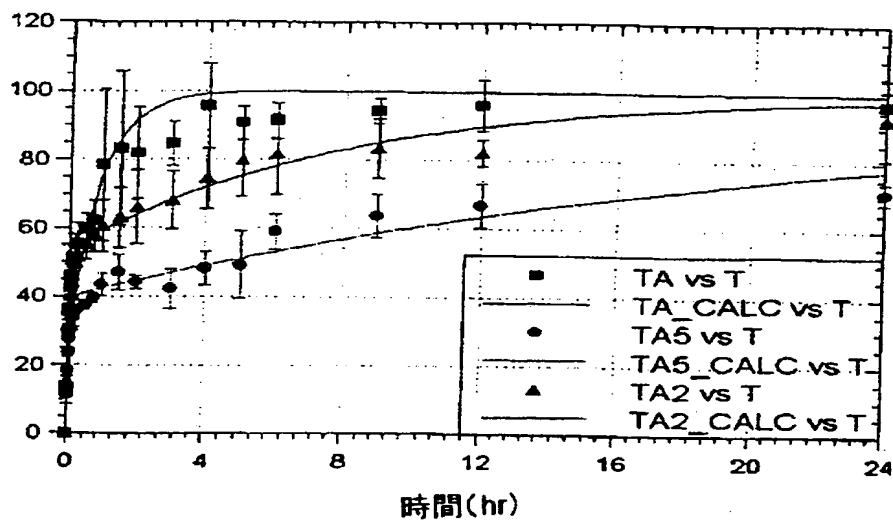
【図5B】



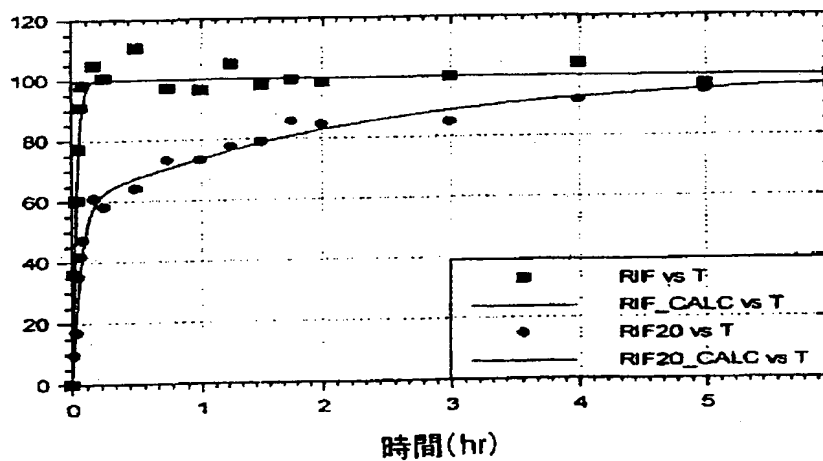
【図6】



【図7】



【図8】



【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年2月19日(2001.2.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 それぞれが直径500 $\mu$ mよりも小さい平均粒径を有する複数のコーティングされた薬物粒子からなる薬剤であって、該粒子の表面は生分解性かつ生体適合性の重合体コーティング粒子の第1の層を少なくとも有し、該コーティング層の平均の厚さは1～500nmであり、前記コーティングされた薬物粒子は、パルスレーザアブレーション法を含むプロセスによって宿主薬物粒子の表面に前記重合体コーティング粒子を付着させることを含むプロセスにより得ることが可能である薬剤。

【請求項2】 前記コーティング粒子は、PLA、PGA、PLGA及びセルロース化合物からなる群から選択される請求項1に記載の薬剤。

【請求項3】 前記薬物粒子は、直径400 $\mu$ mよりも小さい、好ましくは300 $\mu$ mよりも小さい、より好ましくは200 $\mu$ mよりも小さい、更に好ましくは100 $\mu$ mよりも小さい、更に好ましくは50 $\mu$ mよりも小さい、更に好ましくは10 $\mu$ mよりも小さい、更に好ましくは5 $\mu$ mよりも小さい、更に好ましくは1 $\mu$ mよりも小さい、更に好ましくは0.1 $\mu$ mよりも小さい平均粒径を有する請求項1または2に記載の薬剤。

【請求項4】 前記コーティング層の平均の厚さは1～400nm、好ましくは2～300nm、更に好ましくは3～200nm、更に好ましくは4～100nm、更に好ましくは5～50nmである請求項1乃至3のいずれかに記載の薬剤。

【請求項5】 前記コーティング層の平均の厚さは50～500nm、好ましくは100～500nm、更に好ましくは150～500nm、更に好ましく

は200～500 nm、更に好ましくは300～500 nmである請求項1乃至3のいずれかに記載の薬剤。

【請求項6】 前記重合体コーティング粒子の平均粒径は直径50 nmよりも小さく、好ましくは40 nmよりも小さく、より好ましくは30 nmよりも小さく、より好ましくは20 nmよりも小さく、より好ましくは10 nmよりも小さく、より好ましくは5 nmよりも小さい請求項1乃至5のいずれかに記載の薬剤。

【請求項7】 前記重合体コーティング粒子は前記薬物粒子の表面にコーティングされて連続層を形成する請求項1乃至6のいずれかに記載の薬剤。

【請求項8】 前記重合体コーティング粒子は前記薬物粒子の表面にコーティングされて不連続層を形成する請求項1乃至7のいずれかに記載の薬剤。

【請求項9】 前記コーティングされた薬物粒子は、抗アレルギー薬、抗生物質、抗炎症薬、または気管支拡張薬である請求項1乃至8のいずれかに記載の薬剤。

【請求項10】 前記薬物粒子は、ブデソニド、トリアムシノロンアセトニド、及びリファンピシンからなる群から選択される請求項1乃至9のいずれかに記載の薬剤。

【請求項11】 請求項1乃至10のいずれかに記載の薬剤を含む薬学的製剤。

【請求項12】 前記製剤の全重量に対して重量にして0.01%～10%の前記薬剤を含む請求項11に記載の製剤。

【請求項13】 前記製剤の全重量に対して重量にして0.1%～1%の前記薬剤を含む請求項11または12に記載の製剤。

【請求項14】 重量にして約20%～約50%以上の前記薬剤の呼吸可能な画分を含む請求項11乃至13のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項15】 第2の薬剤を更に含む請求項11乃至13のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項16】 前記第2の薬剤は粒状薬剤である請求項15に記載の製剤。

【請求項17】 前記第2の薬剤は請求項1乃至10のいずれか1項に記載の

薬剤である請求項36に記載の製剤。

【請求項18】第1の気管支拡張薬剤と、抗炎症剤、気管支拡張剤、抗生剤、及び抗アレルギー剤からなる群から選択される第2の薬剤とを含む請求項11乃至17のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項19】前記製剤のエアロゾル投与に適当な賦形剤を更に含む請求項11乃至18のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項20】推進剤を更に含む請求項19に記載の製剤。

【請求項21】前記推進剤は、フルオロカーボンと水素を含むクロロフルオロカーボンとからなる群から選択される請求項20に記載の製剤。

【請求項22】請求項1乃至10のいずれか1項に記載の薬剤と、請求項11乃至21のいずれか1項に記載の製剤と、前記薬剤の投与のための使用説明書とからなる治療用キット。

【請求項23】エアロゾル送達装置または前記薬剤の肺投与に適当な医療器具を更に含む請求項22に記載の治療用キット。

【請求項24】ヒト患者における呼吸器疾患または肺感染症を治療するための、請求項1乃至10のいずれかに記載のコーティングされた薬物粒子、または、請求項11乃至21のいずれかに記載の製剤の使用。

【請求項25】請求項1乃至10のいずれかに記載のコーティングされた薬物粒子を調製するための方法であって、複数の重合体コーティング粒子からなる少なくとも第1の層を真空下におけるパルスレーザアブレーション法を含むプロセスによってホスト粒子の表面に付着させることを含む方法。

【請求項26】前記パルスレーザアブレーション法は約240～約280 nmの波長を有するレーザを用いる請求項25に記載の方法。

【請求項27】前記パルスレーザアブレーション法は約248 nmの波長を有するレーザを用いる請求項25または26に記載の方法。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 99/27401

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K9/14, C23C14/22, B05D5/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC 7		
B. PRIOR ART SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K, C23C, B05D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 99/47726 A (THE UNIVERSITY OF FLORIDA) 23 September 1999, abstract, claims.	1-44, 47-55
P, X	WO 98/53767 A (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF THE NAVY) 03 December 1998, abstract, claims.	1-44, 47-55
A	DE 3541999 A (BROWN, BOVERI & CIE) 04 June 1987, abstract.	1-44, 47-55
A	US 4200669 A (SCHAEFER ET AL.)	1-44, 47-55
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which fit cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 April 2000		Date of mailing of the international search report 14. 07. 2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5118 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 140-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 140-2016		Authorized officer KRENN e.h.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 99/27401

- 2 - C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	29 April 1980, abstract, claims. -----	



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 99/27401

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

## Remark:

1. ☒ Claims Nos. 45, 46  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 45 and 46 are directed to a therapeutic method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition (see Rule 39.1(iv) PCT).
2. ☐ Claims Nos. \_\_\_\_\_  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos. \_\_\_\_\_  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos. \_\_\_\_\_
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos. \_\_\_\_\_

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 シン、ラージブ ケイ.

アメリカ合衆国 32607 フロリダ州 ゲ  
インズビル ナインティーンズ ロード  
エス. ダブリュ. 8615

(72)発明者 フィッツージェラルド、ジェームズ エ  
ム.

アメリカ合衆国 20375 ディストリクト  
オブ コロンビア ワシントン エヌ.  
ダブリュ. オーバールック アベニュー  
4555 ネイビー リサーチ ラボラトリー  
コード 6372 ビルディング 74

F ターム(参考) 4C076 AA26 AA64 AA93 BB27 CC03  
CC04 CC15 CC32 DD35 EE24H  
FF22 FF32 GG16 GG31

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**